

LES MYCOBACTERIOSES GANGLIONNAIRES

Rôle de *Mycobactérium Aquae* dans leur genèse
Etude bactériologique du germe

Travail du Laboratoire de bactériologie
de la Faculté de Médecine et du Service des Mycobactéries
de l'Institut Pasteur de Lyon.

Professeur Agrégé J. VIALIER

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Odile FLOCH, née DUBOIS

Née le 23 Septembre 1940, à LYON (3°)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1966

LES MYCOBACTERIOSES GANGLIONNAIRES

Rôle de Mycobactérium Aquae dans leur genèse Etude bactériologique du germe

Travail du Laboratoire de bactériologie
de la Faculté de Médecine et du Service des Mycobactéries
de l'Institut Pasteur de Lyon.

Professeur Agrégé J. VIALIER

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Odile FLOCH, née DUBOIS

Née le 23 Septembre 1940, à LYON (3°)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1966

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

Doyens Honoraires:

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M.H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs:

M.M. LEVRAT
M.J. DORCHE

Conseiller Administratif:

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARIN - GATE - MARTIN
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN-
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique
P. PONTUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
M. CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vas- culaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie
G. NETIEN	Botanique et cryptogamie.
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphili- graphie et Allergologie.

MM. J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Pathologie générale et expérimentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respira- toires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	clinique de Chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et Législation phar- maceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirur- gie opératoire
P. COINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale.
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Médecine générale
J. TRAEGER (1)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétrica- les
X.....	Hygiène et action sanitaire et sociale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL R.	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-physiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique

MM. COLIN	Médecine Légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electro radiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O.R.L.
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
MAYER	Cancérologie
SISTERON	Chirurgie thoracique et Cardio-Vasculaire
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique
COURJON J.A.	Neuro psychiatrie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique.

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
DE MOURGUES G.	Chirurgie générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYASSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
PERRIN André	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
CHASSARD	Electro-radiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur MONNET

Assesseurs : MM. BERTOYE

LARBRE

VIALLIER-RAYNARD

A M O N M A R I

Son amour et sa grande compréhension nous
ont permis de réaliser notre vocation commune.

A NOTRE FILS , A NOTRE FILLE

Leur regard nous invite à nous surpasser.

A MON PERE , A MA MERE

Comme s'il était possible de leur rendre
une seule parcelle de tout l'amour qu'ils nous
ont donné.

A MA GRAND'MERE

Exemple vivant pour nous de la joie et de
la compréhension.

A MES SOEURS, A MES FRERES

Simple gage de la grande affection que je
leur porte.

A MES BEAUX-PARENTS

Combien je les remercie de toujours nous
aider à atteindre notre idéal.

A MES BEAUX-FRERES

Affectueusement.

A MON PARRAIN, A MA MARRAINE, A MES ONCLES ET TANTES

Pour toute leur gentillesse.

A TOUTE NOTRE FAMILLE.

A N O T R E P R E S I D E N T D E T H E S E

Monsieur le Professeur MONNET
Professeur de Clinique Médicale Infantile

Il nous fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
Jury de thèse.
Son accueil nous a particulièrement
touchée. Qu'il en soit remercié.

A N O S J U G E S

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses

Nous lui exprimons notre gratitude pour
l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LARBRE

Maître de Conférences, Agrégé de Pédiatrie

Nous le remercions pour son amabilité et
l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire
partie de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VIALLIER RAYNARD

Maître de Conférences, Agrégé de Bactériologie

Chef de Service à l'Institut Pasteur de Lyon

Nous n'oublierons pas ce que nous lui
devons. Il nous a inspiré ce travail, nous a
fourni tant de renseignements nécessaires à
son élaboration. Malgré ses soucis, ne ménageant
ni son temps, ni sa patience, ils nous a toujours
accueillie avec bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
admiration et de notre grande reconnaissance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT JOSEPH

AUX TECHNICIENNES DU SERVICE DES MYCOBACTERIES DE L'INSTITUT
PASTEUR DE LYON

Mademoiselle R.M. CAYRE, Chef de Laboratoire

Madame J. LAHNECHE

Mademoiselle R. LANERY

Elles ont effectué un très long et
minutieux travail expérimental.

Qu'elles en soient remerciées.

A NOS AMIS ET CAMARADES DE FACULTE

A MES AMIES.

A V A N T - P R O P O S

Sous le nom de Mycobactérioses, on désigne une nouvelle entité nosologique. Il s'agit d'affections dont les localisations et l'évolution clinique simulent de très près l'affection tuberculeuse. Pourtant, le bacille tuberculeux n'en est nullement responsable. L'agent pathogène est une de ces espèces que la systématique bactérienne décrit dans le genre Mycobactérien à côté des deux espèces *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium Bovis*. Leurs caractères bactériens et biologiques sont entièrement distincts. Il ne s'agit pas là, comme on pourrait le penser à première vue, de spéculations théoriques. Les conséquences en sont triples: allure anormale de l'évolution, différente de celle d'une affection tuberculeuse, difficulté et échec d'une thérapeutique axée sur le diagnostic de tuberculose, allergie de type tuberculinique présentant des caractères particuliers. Actuellement, les Mycobactérioses broncho-pulmonaires sont bien connues, à la suite des travaux des auteurs américains, de ceux de l'école lilloise avec Ch. Gernez-Rieux, A. Tacquet, B. Devulder. A Lyon, J. Viallier, G. Despierres et Melle R-M Cayré ont décrit une première observation tout à fait typique. D'autres ont été recueillies par la suite dans la région lyonnaise.

Les Mycobactérioses ganglionnaires naquirent en 1957, lorsque F. H. Prissick et A. Masson donnèrent une des premières descriptions d'une Mycobactérie à pigment jaune provenant d'un cas de lymphadénie cervicale d'allure pseudo-tuberculeuse. Ils proposèrent pour la désigner le terme de

Mycobacterium "scrofulaceum", créant ainsi une espèce bactérienne nouvelle. Dix ans après la description de *Mycobacterium scrofulaceum*, on peut affirmer que les observations de Mycobactérioses se sont multipliées. En France, de tels cas se rencontrent avec une fréquence non négligeable. L'agent qui en est responsable présente des caractères spécifiques variables. Il serait vain de vouloir le désigner sous un terme univoque. P. Hauduroy et ses collaborateurs, étudiant un certain nombre de souches isolées d'adénopathies, ont insisté sur leur hétérogénéité.

Dans ce travail, nous voudrions rappeler d'abord en quelques points la nomenclature bactérienne, et indiquer les caractères généraux de ces Mycobactéries que l'on trouve à l'origine d'adénopathies chez l'homme. Nous indiquerons ensuite l'aspect, l'évolution clinique des Mycobactérioses ganglionnaires, illustrant ce chapitre de quelques observations. Nous discuterons ultérieurement le problème de l'allergie tuberculinique et de sa valeur diagnostique. Quelques lignes nous permettront de préciser l'aspect histologique des lésions, très proche de celui des lésions tuberculeuses authentiques. Nous essaierons ensuite de donner un aperçu général des caractères bactériologiques, biologiques, et de l'activité pathogène du germe le plus souvent responsable de ces Mycobactérioses ganglionnaires: *Mycobacterium Aquae*. Nous en profiterons pour indiquer les étapes du diagnostic bactériologique de l'affection. Dans un dernier chapitre, enfin, nous envisagerons la thérapeutique, et en particulier l'inefficacité du traitement antibiotique par voie générale et ses conséquences.

Les différents documents cliniques et biologiques nous ont été confiés par Monsieur le Professeur J. Viallier. Nous le remercions. Notre reconnaissance s'adresse aussi au personnel du service des Mycobactéries de l'Institut Pasteur de Lyon, où la plus grande partie du travail expérimental a été réalisée, aux différents chefs de services hospitaliers, et aux médecins qui ont bien voulu fournir des ren-

C H A P I T R E I

Notions de systématique bactérienne : le genre *Mycobacterium*.

Peu d'années après la découverte par Koch du bacille qui porte son nom, les bactériologistes durent admettre que tout bacille coloré en rouge par la méthode de Ziehl classique ne correspondait pas toujours au bacille tuberculeux. Pendant fort longtemps, on admit que ces germes voisins étaient des saprophytes présents dans la nature, parfois dans des produits pathologiques humains. Ils n'y jouaient pas de rôle pathogène, et le bactériologiste se voyait accusé souvent d'avoir apporté au cours de l'examen ces germes que l'on pouvait rencontrer dans les eaux, au niveau de l'orifice des robinets: le nom de bacilles para-tuberculeux leur fut donné. La généralisation des procédés de culture modernes a, depuis quinze ans, permis de retirer, des produits pathologiques humains, des germes démunis d'activité pathogène pour le cobaye, sécrétant souvent sur les milieux de cultures, des pigments donnant aux colonies une coloration jaune ou orange. Oubliant les travaux antérieurs et obnubilé par la notion du caractère saprophyte de ces bacilles, on a voulu créer un groupe particulier de *Mycobactéries*, "les *Mycobactéries* atypiques" qui, bien que différentes du bacille tuberculeux, seraient chez l'homme et l'animal, dans certains cas, des agents pathogènes. Ce

terme qui groupe des Mycobactéries fort différentes ne doit plus avoir cours aujourd'hui. Les germes que l'on a voulu ainsi désigner ont une série de caractères spécifiques qui les font ranger parmi les espèces du genre *Mycobacterium*. Certaines ont été décrites il y a déjà fort longtemps, d'autres, plus récemment. Les techniques modernes ont permis de préciser toute une série de caractères biochimiques, biologiques, de pathogénicité. Les auteurs ont voulu décrire de nombreuses espèces nouvelles. Pour certains, leur existence même peut être contestée et une révision sera certainement nécessaire. Quoi qu'il en soit, nous voudrions rappeler ici le nom et les caractères de quelques espèces que l'on rencontre à l'origine des Mycobactérioses ganglionnaires.

Le genre bactérien "*Mycobacterium*" correspond à des germes très divers, dont le caractère essentiel est l'acido-alcoolo-résistance. Colorables par la méthode de Zielh, ils apparaissent en rouge sur le fond bleu de la préparation. Beaucoup, en réalité, sont un peu moins intensément acido-alcoolo-résistants que le bacille tuberculeux et une décoloration prolongée par les acides dilués et l'alcool leur fait perdre leur coloration par la fuchsine phéniquée. L'aspect morphologique n'a rien de caractéristique et il serait vain de lui demander même une simple approximation diagnostique.

Trois espèces nous retiendront ici plus particulièrement.

I - *Mycobacterium Kansasii*.

Cette Mycobactérie fut ainsi nommée par P. Hauduroy parce qu'elle fut isolée et décrite à partir de cultures de produits pathologiques de sujets hospitalisés à Kansas-City. Pendant longtemps, le caractère essentiel de ce germe

fut sa photo-chromogénèse. Il correspondait aux Mycobactéries classées par Runyon aux Etats-Unis, dans le groupe I. En effet, après exposition à la lumière, les colonies développées sur milieu solide se pigmentent plus ou moins intensément en jaune. Cette photochromogénèse avait fait baptiser ce germe "*Mycobacterium tuberculosis luciflavum*" par Middlebrook, ou encore "*yellow bacillus*" par Pollak. En réalité, sujette à de nombreuses variations selon les modalités, la température de croissance, l'origine du prélèvement, la photochromogénèse apparaît actuellement comme une caractéristique secondaire et trompeuse. La nécessité d'une photo-induction ne peut plus être considérée comme un caractère distinctif. Ceci d'autant plus que P. Hauduroy, A. Hovanessian et D. Roussians, d'une part, A. Tacquet, F. Tison et B. Devulder d'autre part, ont décrit des variétés où la pigmentation est absente, et d'autres dites "*aurantianum*" se pigmentant en jaune intense ou orange même à l'obscurité totale de l'étuve; ce sont des variétés scotochromogènes et non plus photochromogènes.

Trois souches scotochromogènes de *Mycobacterium Kansaii* ont été isolées ainsi par ces auteurs à partir de produits pathologiques chez des sujets porteurs par ailleurs de germes photochromogènes. J. Viallier a obtenu une fois d'une façon très nette, à partir d'un produit pathologique humain, une souche de *Mycobacterium Kansaii* dissociée; une partie des colonies restaient parfaitement blanches, les autres nettement chromogènes. Ultérieurement, la variété album a donné naissance à des colonies pigmentées. Des souches de *Mycobacterium Kansaii* photochromogènes peuvent devenir scotochromogènes. Il en fut ainsi pour une des souches originales de Pollak et Buhler. A l'inverse, des souches scotochromogènes de la même espèce peuvent devenir photochromogènes.

Un deuxième caractère beaucoup plus important et beaucoup plus constant, à notre sens, est l'activité pathogène pour l'animal et l'homme. Ce germe, contrairement au bacille tuberculeux, *Mycobacterium tuberculosis* (bacille humain), et *Mycobacterium bovis* (bacille bovin), est incapable de réaliser chez le cobaye, même après inoculation sous-cutanée à forte dose, une tuberculose expérimentale avec son évolution progressive et inexorablement mortelle, classiquement du moins, les lésions histo-pathologiques si particulières du follicule tuberculeux et la caséification. Rarement, mais parfois cependant, lorsque l'inoculation est faite par voie intra-péritonéale à forte dose, quelques bacilles persistent durant plusieurs décades dans les viscères, où ils sont retrouvés par cultures, lors de l'autopsie. Des coupes histologiques en série peuvent mettre en évidence des îlots de cellules épithélioïdes. Inoculé par contre chez le hamster doré ou la souris blanche, de préférence par voie intra-péritonéale, *Mycobacterium Kansasii* amène fréquemment et en moins de trois mois, la mort de l'animal. A l'autopsie, les lésions se résument en une hypertrophie souvent considérable de la rate, quelques caséifications limitées. Les lésions histologiques variables rappellent celles d'une tuberculose sans caséification, ou celles d'une sarcoïdose. Mais surtout, soit que l'inoculation à fortes doses amène la mort de l'animal, soit qu'elle permette la survie, les viscères (rate, rein, poumon), lors de l'autopsie pratiquée de nombreux mois après l'inoculation, renferment en abondance la mycobactérie. Elle est mise en évidence sur les frottis colorés par le Ziehl, ou par ce que l'on appelle les rétrocultures, c'est-à-dire les cultures viscérales effectuées après la mort ou le sacrifice ^{de l'animal}. L'inoculation est suivie d'une dissémination hématogène comme l'a notée J. Viallier en voulant pour preuve la positivité des médullocultures chez un grand nombre des animaux. La persistance viscérale des mycobactéries montre l'incapacité de

l'organisme à éliminer les germes injectés, alors que pour les saprophytes, il les élimine plus ou moins rapidement. J. Viallier a l'habitude de sacrifier les souris survivantes après 90 jours. Après ce laps de temps, les viscères de toutes les souris inoculées recèlent *Mycobacterium Kansasii*.

Chez l'homme, ce germe est aussi responsable d'affections cutanées, de caséifications ganglionnaires, de pneumopathies. Présent dans les lésions, il est retiré des produits pathologiques à plusieurs reprises et à intervalles éloignés. En réalité, *Mycobacterium Kansasii* est isolé chez l'homme dans deux conditions bien différentes. Il est souvent trouvé dans l'expectoration, les liquides de tubages gastriques ou un produit pathologique, de façon périodique mais le plus souvent une seule fois. Il ne joue aucun rôle. C'est un saprophyte. Il est possible, et J. Viallier est de cet avis, que ces souches saprophytes qui ont une activité pathogène variable pour l'animal, se distinguent des autres souches par des caractères biochimiques. Parmi les Mycobactéries, *Mycobacterium Kansasii* est doté d'une lipase hydrolysant dans certaines conditions les graisses. On a voulu en faire un des caractères essentiels pour l'identification de cette espèce. J. Viallier, en désaccord avec la théorie classique et orthodoxe, a pratiquement noté une activité lipasique importante pour les souches saprophytes, alors que les souches isolées de l'homme, responsables de façon certaine de lésions pathologiques, se sont montrées dénuées d'activité lipasique. L. G. Wayne, étudiant au moyen de quatre épreuves 36 souches de *Mycobacterium Kansasii* sur lesquelles il possédait des renseignements précis, conclut qu'il pourrait exister dans cette espèce deux variétés, l'une pathogène, l'autre non pathogène. Elles se distingueraient l'une de l'autre par des tests biochimiques. Des recherches ultérieures préciseront certains de ces points, et

Mycobacterium Kansasii sera peut-être démembré en plusieurs variétés.

Quoi qu'il en soit, cette espèce mycobactérienne prend place dans la classification systématique très près du bacille tuberculeux, qu'il soit humain ou bovin. Différent de ces derniers par des caractères antigéniques, biochimiques précis, on peut affirmer qu'il en reste proche parent par son activité pathogène. Nous ne pouvons pas souscrire pourtant sans réserve à l'opinion exprimée par J. Weillfeiler, V. Karassova et J. Holland. Pour eux, "*Mycobacterium Kansasii* est une mycobactérie pathogène pour l'homme, l'étude des actions enzymatiques et des propriétés immunologiques des deux germes conduit à conclure que *Mycobacterium Kansasii* est le résultat d'une variation du bacille tuberculeux, et il devrait être considéré comme un nouveau type de bacille tuberculeux". Certes, une telle interprétation des faits peut être valable du point de vue clinique. Aucune différence fondamentale ne sépare à première vue l'aspect et l'évolution d'une tuberculose ou d'une mycobactériose. Les germes appartiennent à des espèces éloignées. Nous ne citerons qu'une seule divergence, l'insensibilité de *Mycobacterium Kansasii* aux antibiotiques antituberculeux journellement utilisés. J. Viallier s'oppose donc à cette assimilation de *Mycobacterium Kansasii* à un bacille tuberculeux, notion dangereuse car elle fait songer à cette hypothèse hasardeuse avancée il y a quelques années, selon laquelle les "Mycobactéries atypiques" ne seraient que des mutants très récents d'un bacille tuberculeux. La thérapeutique antibiotique ne serait pas étrangère à leur genèse. Une telle conception a vécu. Les lois de la génétique ont précisé les conditions dans lesquelles le patrimoine héréditaire d'une mycobactérie peut être modifié.

II - Mycobacterium Aquae.

C'est la deuxième espèce qui nous retiendra. Elle est fréquemment rencontrée dans l'étiologie des adénopathies suppurées de l'enfant. Décrite par Galli et Valério en 1912, ce germe correspond habituellement à un saprophyte. Il a été trouvé primitivement dans les eaux. Il est beaucoup plus éloigné de *Mycobacterium tuberculosis* ou de *Mycobacterium bovis* que *Mycobacterium Kansasii*. L'espèce a été subdivisée en trois groupes différents, 1, 2, 3, selon les propriétés biochimiques, en particulier la présence d'une uréase transformant l'urée en sels ammoniacaux. Cette classification en trois groupes, et le caractère spécifique fourni par la présence d'une uréase, ont été fortement discutés par P. Hauduroy. J. Viallier est d'un avis semblable, l'activité uréasique dépend de facteurs multiples. Il faut en tous cas bien préciser s'il s'agit d'activité uréasique au moment de l'isolement de la souche. Ces mycobactéries se rencontrent à l'état normal dans la nature au niveau des végétaux, des eaux. Ce sont elles qui, présentes à l'orifice des robinets, venaient contaminer les étalements. Ce sont elles aussi qui venaient contaminer les sondes gastriques servant aux tubages gastriques. J. Viallier et A. Bertoye ont analysé les conditions de ces contaminations et insisté sur l'apport parfois par l'alimentation de tels germes, qui sont alors retrouvés dans l'expectoration. De saprophyte, le germe peut parfois devenir pathogène. Lorsqu'il est isolé d'une expectoration, il ne joue habituellement aucun rôle dans la genèse des lésions bronchiques ou pulmonaires. Par contre, lorsqu'il est retiré d'un pus ganglionnaire ou d'une cavité close, en l'absence de tout autre germe, on peut affirmer son rôle pathogène, surtout si des isollements successifs permettent de penser qu'il est bien présent au niveau des lésions. *Mycobacterium Aquae* est incapable, bien entendu, de réaliser chez le cobaye, même inoculé à fortes

doses, quelque lésion de tuberculose expérimentale, quelque lésion de caséification. Pour la souris, par contre, il est doté d'une activité pathogène véritable. La plupart des souches saprophytes disparaissent rapidement de l'organisme infecté. Quelques unes persistent et donnent naissance à des rétro-cultures positives. Nous envisagerons plus en détail cette question dans un chapitre ultérieur.

La caractéristique essentielle de l'espèce était, jusqu'à ces dernières années, la sécrétion malgré l'obscurité totale, d'un pigment jaune foncé ou orange, d'où la désignation d'une mycobactérie scotochromogène et son rangement par Runyon dans un deuxième groupe dit scotochromogène par rapport au premier nommé photochromogène. La scotochromogénèse ne peut plus actuellement permettre à elle seule l'identification de l'espèce. Nous avons vu l'existence de la variété *aurantianum* de *Mycobacterium Kansasi*. La photo-induction nécessaire à la chromogénèse peut être discrète, se produire à l'intérieur de l'étuve lorsqu'elle n'est pas entièrement obscure. L'absence d'une activité lipasique permettrait de distinguer facilement *Mycobacterium Aquae* de la variété *aurantianum* de *Mycobacterium Kansasi*. Si besoin était, l'activité pathogène pour le hamster et la souris lèverait tous les doutes. Nous discuterons cette théorie classique, qui n'est peut-être pas toujours réalisée, et nous essaierons justement de séparer les mycobactéries ganglionnaires des autres.

III - *Mycobacterium* groupe *Avium*.

Ce titre peut prêter à équivoque. Pourtant, il correspond bien à la réalité, car sous cette rubrique on désigne en fait plusieurs espèces très proches les unes des autres. Les cultures de type lisse et gras, assez extensives,

sont fort distinctes de celles des bacilles tuberculeux. L'absence de toute pigmentation, l'aspect blanc porcelainique des colonies, donnent à ces germes une série de caractères permettant, sinon de les reconnaître, du moins de les suspecter. C'est dans ce groupe que rentre *Mycobacterium avium* stricto sensu, ou bacille tuberculeux aviaire vrai. Il est capable de réaliser, chez le lapin ou le cobaye inoculés à fortes doses, une tuberculose très particulière, d'évolution rapidement mortelle. L'autopsie révèle chez les animaux morts, avec cette tuberculose de type yersin, congestion et hypertrophie viscérale. La splénomégalie est de règle. Les frottis viscéraux colorés renferment de nombreuses mycobactéries et les rétrocultures sont positives. L'inoculation aux oiseaux permet de préciser le caractère fondamental. On utilise ordinairement la poule et la voie intraveineuse. S'il s'agit d'un bacille aviaire, la mort survient plus ou moins rapidement, et à l'autopsie on trouve les masses abdominales caractéristiques d'une tuberculose. D'autres souches plus fréquemment isolées de produits pathologiques humains sont comme les précédentes dépourvues de chromogénèse. Leur croissance sur les milieux de culture est lente. Elles sont classées dans le groupe III de Runyon et sont aussi connues sous le vocable de souche de Battey, du nom de l'auteur qui les a spécialement étudiées. Elles appartiennent à l'espèce *Mycobacterium Suis*. Ce nom provient de ce que de tels germes sont parfois isolés chez le porc. *Mycobacterium* groupe *Avium* est rencontré incontestablement chez les animaux autres que les oiseaux, jouant un rôle pathogène. Il peut être rencontré aussi chez l'homme. Son activité pathogène chez ce dernier est discutable. Le fait de l'isoler à plusieurs reprises du même produit pathologique chez le même patient, en l'absence de tout autre germe, lui fait accorder à priori un rôle pathogène, surtout s'il s'agit de *Mycobacterium Avium* au sens strict, pathogène pour les oiseaux, que l'on rencontrait assez fréquemment chez

l'homme. Là encore, la discussion reste ouverte.

IV - Les autres Mycobactéries.

Ces trois espèces sont loin de résumer toute la systématique du genre *Mycobacterium*. Dans la littérature médicale , surtout étrangère, on trouve cité *Mycobacterium Fortuitum* synonyme de *Mycobacterium Minetti*. Certains l'ont mis en évidence dans des pus ganglionnaires. Le rôle pathogène de ces germes habituellement saprophytes est discutable en l'absence de la multiplicité des isoléments.

L'identification bactériologique précise reste délicate pour beaucoup de souches. Elle repose sur une série de tests biochimiques ou biologiques sur la lyse par des mycobactériophages spécifiques. Elle nécessite de nombreux mois. Les exigences de la bactériologie clinique ne permettent souvent pas une identification parfaite et précise. Peu importe que certaines de ces souches soient nommées et confondues dans le groupe *Mycobacterium Avium* . Il n'y aura pas d'importance du point de vue clinique et aucun dommage pour le malade. L'identification mycobactérienne reste souvent délicate et on pourra se demander quel est le rôle pathogène exact manifesté par ces germes.

C H A P I T R E I I

Les mycobactérioses ganglionnaires. Leur aspect et leur évolution clinique.

Les pneumopathies à mycobactéries autres que le bacille tuberculeux sont extrêmement rares. Quelques cas sont observés en France. Les mycobactérioses ganglionnaires semblent plus fréquentes. La première question qui se pose effectivement est de déterminer la fréquence avec laquelle de telles affections sont rencontrées.

I - Fréquence des mycobactérioses ganglionnaires.

Incontestablement, c'est à M. Kaplan, R. Grumbach, B. Dobrowolski que revient le mérite d'avoir décrit, les premiers en France, des adénites à bacilles non tuberculeux. Deux cas sont ainsi rapportés. En 1959, H. Noufflard, H. Brissaud et F. Lacassie en font connaître douze autres. En 1961, Melle H. Noufflard, L. Costil, H.E. Brissaud, J. Gerbeaux et M. Rouchon apportent une des premières études françaises d'ensemble. Ils envisagent l'affection comme une maladie autonome, cherchent à en préciser les modalités cliniques, mais surtout insistent sur quelques unes des particularités de l'agent étiologique. Vingt et une observations tiennent place dans ce mémoire. Sont rappelées au début les observations déjà publiées, le pays où elles le furent, le nombre de cas :

F.H. Prissick et A.M. Masson	Canada	1952 à 1956	10
L.A. Weed et H.M. Keith	U.S.A.	1956 et 1957	8
H. Florence	U.S.A.	1956	2
M. Kaplan, R. Grumbach, et B. Dobrowolski.	France	1958	2
J. S. Chapman et R. Guy	U.S.A.	1959	6
H. Noufflard, H. Brissaud et F. Lacassie	France	1959	12
C. Von Simon et H.J. Rohweddes	Allema- gne	1960	1

Le terme même de bacilles chromogènes atypiques, terme d'attente, serait à discuter aujourd'hui. Les travaux bactériologiques ont apporté des précisions plus grandes dans l'identification mycobactérienne. A la lecture des observations, nous pensons que vingt de ces souches correspondaient à *Mycobacterium Aquae* et une seule à *Mycobacterium Kansassii*. Depuis ces travaux fondamentaux, la fréquence de ce syndrome, peut-être bien connu, mieux recherché, a augmenté. M. le Lirzin Guillot rapporte une statistique d'ensemble concernant 4180 enfants de 0 à 15 ans hospitalisés dans le service de J. Gerbeaux à Brevannes durant les 9 années qui se sont écoulées de Mars 1955 à Janvier 1963. Il ne fut isolé que 10 bacilles humains et 8 bacilles bovins. Par contre, on identifia 10 mycobactéries scotochromogènes et 1 mycobactérie photochromogène. Une rectification vient à l'esprit. Du fait de l'inefficacité de la thérapeutique antibiotique antituberculeuse classique sur les mycobactéries, les prélèvements effectués après le début du traitement donnent lieu plus fréquemment, ou plutôt plus facilement, à cultures, d'où un nombre relativement plus élevé parmi les souches obtenues. M. Viallier a obtenu les chiffres suivants, concernant les adénopathies, les fragments d'exérèse ganglionnaire ou les pus de ponctions, quel que soit le siège de l'adénopathie, pour les quatre dernières années. Nous y avons rajouté un certain nombre de souches adressées pour identification par des laboratoires extérieurs.

Années	Nombre total de prélèvements	Nombre de souches isolées	Bacilles tuberculeux					groupe Avium
			humain	bovin	non identifié	Kansasii	Aquae I	
1962	84	33	8	8	16	-	1	-
1963	68	18	6	8	4	-	-	-
1964	122	27	11	6	8	-	2	-
1965	125	37	13	9	8	1	4	2
	399	115	38	31	36	1	7	2

Tableau 1

Souches isolées dans le Service des Mycobactéries

Années	Nombre total de prélèvements	Nombre de souches isolées	Bacilles tuberculeux					
			humain	bovin	non identifié	Kansasii	Aquae I	groupe Avium
1962	-	-	-	-	-	-	-	-
1963	-	7	-	4	-	1	2	-
1964	-	7	3	2	-	-	2	-
1965	-	6	1	3	1	-	1	-
-		20	4	9	1	1	5	

Tableau 2

Souches isolées reçues de l'extérieur.

A l'étranger, la mise en évidence de telles souches paraît encore plus fréquente, et les adénopathies à mycobactéries dites atypiques sont une réalité avec laquelle il

faut compter. Certains ont voulu voir là une conséquence de la diminution du nombre de cas de tuberculose, de la rareté du bacille tuberculeux humain ou surtout bovin, dont le tropisme lymphatique est bien connu. En un mot, les adénopathies à mycobactéries tuberculeuses authentiques ont diminué de nombre.

Une rapide revue de la littérature parue ultérieurement (après 1960) nous permet de citer les quelques références suivantes. Bob. G. Black et John S. Chapman ont isolé, chez 30 enfants atteints d'adénites cervicales, 7 bacilles tuberculeux et 13 mycobactéries dites anonymes. Ce terme en usage il y a quelques années, et qui doit être absolument pros- crit, était considéré comme synonyme de mycobactéries atypi- ques. Il voulait dire qu'il ne s'agissait ni de bacille humain, ni de bacille bovin. En réalité, une identification précise doit permettre de donner à chacune d'elles un nom spécifique. Beaucoup de ces mycobactéries avaient déjà été décrites au début du siècle. Il est curieux que médecins et bactériologis- tes n'aient pas songé à faire le rapprochement avec les sou- ches qu'ils isolaient de produits pathologiques.

K.H.K. Hsu note que chez 6 enfants de 18 mois à 4 ans et demi, atteints de suppurations ganglionnaires, une mycobac- térie atypique fut le seul agent isolé.

Au Danemark, H.C. Engbaek rapporte 26 cas d'adénopa- thies cervicales, desquelles fut isolée uniquement une myco- bactérie atypique (9 fois *Mycobacterium Avium*).

J. Viallier a eu l'occasion, en l'espace de 8 ans, de mettre en évidence, à partir de 19 pus ou prélèvements ganglionnaires, en l'absence de tout bacille tuberculeux et de tout autre germe, 2 fois *Mycobactérium Kansasii* (chez un enfant et chez un adulte), 3 fois *Mycobacterium Avium*, et 14 fois *Mycobacterium Aquae*. Il s'est agi 17 fois d'enfants

pour ces dernières souches. Ces adénopathies à mycobactéries autres que les bacilles tuberculeux se rencontrent avec une énorme prédominance chez l'enfant. Nous insistons de prime abord sur ces caractères. Nous insisterons ultérieurement sur les conditions de survenue de la maladie. Mais, auparavant, nous voudrions rappeler ici, à titre d'illustration, quelques observations cliniques.

II - Observations cliniques.

Observation 1 - (recueillie grâce à l'obligeance de Messieurs Ch. Sarrouy, J.C. Vaillaud et R. Sabatini).

Cyrille D..., 22 mois, est hospitalisé le 21.8.1965 pour adénite cervicale à la clinique de pédiatrie B à l'Hôpital Sainte Eugénie. Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents. C'est à la suite d'un épisode grippal qu'une vérification des réactions tuberculiniques a été pratiquée en Juin 1965. La cuti réaction à la tuberculine habituelle (tuberculine humano bovine) est nettement positive. La radiographie pulmonaire montre une adénopathie hilare droite. L'état général de l'enfant est excellent. Un traitement antibacillaire ambulatoire est institué, comportant une association journalière triple: streptomycine, isoniazide, P.A.S.). Malgré cette thérapeutique régulièrement administrée à doses suffisantes, on assiste, au début d'août 1965, à l'apparition et au développement rapide d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche. Elle a primitivement la taille d'un pois, et 15 jours plus tard celle d'une grosse noix. Les téguments deviennent le siège d'une inflammation, la masse se ramollit. A l'entrée dans le service, il s'agit d'un superbe enfant, pesant à 22 mois 16 kg pour une taille de 85 cm. Le reste de l'examen somatique est négatif. L'adénopathie sous-angulo-maxillaire est volumineuse, déborde sur la région parotidienne. La fistulisation paraît imminente. Du même côté gauche

une deuxième adénopathie à siège sous-maxillaire est en voie de constitution. Un examen minutieux ne révèle aucune lésion, aucune ulcération de la cavité buccale ou de la face. La ponction retire un pus épais, verdâtre, mal lié, présentant les caractères d'un pus tuberculeux. Devant les résultats de la ponction et l'aspect du pus, on fait le diagnostic de tuberculose ganglionnaire, et on met en train les recherches bactériologiques classiques, l'examen direct montre l'absence de bacilles tuberculeux, les cultures en milieux usuels, l'absence de germes pathogènes.

Le diagnostic de tuberculose paraît confirmé par une intradermo réaction à la tuberculine humano bovine (10 unités) qui est extrêmement positive, et une radiographie pulmonaire qui montre une légère augmentation de l'hypertrophie hilare notée un mois auparavant. Les examens du fond de l'oeil et du liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire sont normaux.

Le traitement antibiotique administré par voie générale est poursuivi. Il comporte chaque jour streptomycine, INH, PAS. On ajoute un traitement local: injections bi-hebdomadaires de streptomycine et d'INH. Une exérèse est envisagée, mais elle est formellement déconseillée pour une triple raison : le jeune âge du malade, l'aspect trop inflammatoire des lésions et des téguments, l'existence d'une adénopathie médiastinale. L'état général reste excellent, l'évolution locale, par contre, est désespérément traînante. L'adénopathie sous maxillaire apparue plus tardivement se fistulise à son tour et le traitement reste absolument inefficace.

En Octobre 1965, le diagnostic clinique doit être modifié. Les ensemencements sur milieux de Jensen ou de Coletsos base des pus prélevés en août et en septembre ont donné naissance à des colonies d'un Mycobacterium Aquae. L'antibiogramme le montra, comme cela est habituel, insensible à l'INH, au PAS et aux concentrations habituelles de Streptomycine. Nous résumons ici les constatations bactériologiques

effectuées pour cet enfant.

Tableau 3

Ponctions	Examen direct Ziehl	Cultures	Inoc. Dir. cobaye	Sensibilité aux ATB			
				INH	Strepto	PAS	Rifocine
28.8.1965	O	M. Aquae	nég.	inf. à 1	+1 -5	inf. à 5	+20 -50
13.9.1965	O	M. Aquae	nég.	inf. à 1	+ 5	inf. à 5	+20 -50
5.10.1965	O	M. Aquae	nég.	inf. à 1	+1 -5	inf. à 5	+20 -50
12.11.1965	O	M. Aquae	nég.	inf. à 1	-	inf. à 5	-

Les inoculations directes du pus au cobaye n'ont pas tuberculisé cet animal, les cultures n'ont pas permis d'isoler de bacilles tuberculeux. Eliminant le rôle possible d'un bacille tuberculeux, le traitement est modifié: suppression de l'INH, et du PAS par voie générale. On maintient la streptomycine, surtout on adjoint la Rifamycine en injection locale sous forme de ponctions, lavages des adénopathies caséifiées suivies d'applications de compresses imprégnées de cet antibiotique. L'évolution locale devient plus favorable. Les phénomènes inflammatoires s'atténuent, la suppuration se ralentit, une induration commence à apparaître. Une discrète tendance à la récurrence s'observe fin Décembre, puis elle s'apaise. Les recherches bactériologiques, jusqu'alors constamment positives, deviennent négatives. L'enfant peut être rendu à sa famille en février 1966. L'évolution favorable se poursuit, mais on ne peut affirmer qu'une exérèse ne sera pas nécessaire.

Récemment cet enfant a été revu. On note en mars 1966 que l'adénopathie médiastinale persiste. Elle a même progressé. Une intra-dermo-réaction à la tuberculine humano bovine a été refaite fin novembre 1965. Son intensité a été

moindre qu'en août 1965. Une deuxième intra dermo réaction pratiquée avec une sensitine provenant d'un *Mycobacterium Aquae* d'origine ganglionnaire se révèle plus intensément positive que celle obtenue avec la tuberculine humano bovine classique. Bien que nous n'ayant pas pu la titrer, nous pouvons affirmer qu'elle ne renfermait que peu d'unités paratuberculiniques.

Observation 2 - (due à l'obligeance du Dr. Flattot).

R... Corine ne présente aucun antécédent particulier. En mai 1965, peut-être plus tôt, apparaît une petite grosseur au-devant de l'oreille gauche. L'hospitalisation survient en juin 1965. Il s'agit d'une adénite prétragienne gauche du volume d'une noisette, à consistance ramollie, sans périadénite. L'état général est excellent. Le poids est 11,580 kg, l'âge de 26 mois. La radiographie pulmonaire est négative. Une percuti-réaction à la tuberculine humano-bovine est négative. Les parents reprennent l'enfant avant qu'une intra-dermo réaction puisse être pratiquée. La ponction a permis de retirer environ 1 ml d'un pus paru sans caractère particulier. L'enfant est revue plusieurs mois plus tard. L'adénite s'est fistulisée avec écoulement minime et intermittent. La percuti réaction à la tuberculine classique est devenue franchement positive. Par ailleurs, symétriquement du côté droit, est apparue une petite adénopathie. La radiographie pulmonaire est négative, l'état général est excellent.

Entre temps, la clé du diagnostic a été apportée par l'isolement par les cultures d'une souche de *Mycobacterium Aquae*. Malheureusement, il n'a pas pu être possible d'hospitaliser à nouveau l'enfant, et elle semble avoir été perdue de vue.

Observation 3 - (due à l'obligeance du Dr. Flattot).

Il s'agit d'un frère et d'une soeur qui ont présenté tous deux, mais à 18 mois d'intervalle, une même adénopathie sous-angulo-maxillaire, avec allure d'adénite froide, mais qui n'avait pas strictement l'allure d'une adénopathie tuberculeuse. La percuti réaction était positive, l'état général était excellent, sans que l'on mette en évidence une notion de contagé quelconque. L'évolution fut rapidement favorable en 6 à 8 mois, sans récédive. La ponction permit de retirer un pus qui fut ensemené. On ne mit pas en évidence de bacilles tuberculeux, mais une souche de Mycobacterium Aquae. Voici ces deux cas:

M... Sylvie est née le 8.1.1959. En juin 1961, elle présente une adénite sous-angulo-maxillaire. La radioscopie pulmonaire ^{est} négative. La percuti réaction à la tuberculine humano bovine est positive à 2 croix. En avril 1962, sa guérison est complète.

M... Jean-Yves, né le 26.10.1961. En mars 1964, apparition d'une adénopathie en avant et un peu au-dessous du lobule de l'oreille gauche au contact de la branche montante du maxillaire. Aucune porte d'entrée cutanée ou endobuccale n'est retrouvée. La Radioscopie est négative, la percuti réaction positive. Excellent état général. En mai 1964, on assiste au ramollissement, puis à la fistulisation de l'adénopathie. La guérison est définitive en octobre-novembre. Une ponction a été pratiquée le 23.5.64. L'ensemencement du pus a permis l'isolement d'une souche de Mycobacterium Aquae.

Observation 4 - (due à l'obligeance de Monsieur le Professeur Jeune).

A... Jean Christophe est né le 16.5.1960. Une adénopathie sous maxillaire droite est apparue début janvier 1965, atteignant rapidement un volume notable (4 cm de

diamètre) avec rougeur de la peau faisant craindre une fistulisation imminente. La cuti réaction négative en octobre 1964, a été notée positive le 22 janvier 1965. Deux ponctions sont pratiquées. Seule la première retire du pus où l'on met en évidence mycobacterium aquae. Les cultures du pus retiré de la deuxième ponction sont restées stériles. Une exérèse est pratiquée le 16.2.65. L'examen histologique révèle une adénite tuberculeuse caséifiée avec nombreuses plages de caséum, multiples cellules épithélioïdes et cellules géantes de Langhans.

Par ailleurs, radiographie pulmonaire et radiographie de l'abdomen ne montrent pas d'adénopathies, ni de calcifications. Il n'y a pas de contage familial. Les parents possèdent des perruches et des hamsters.

Nous avons cité à titre d'exemples ces quatre observations. Il nous semble inutile d'en apporter d'autres. Au cours du texte et de la discussion, nous apporterons les éléments essentiels que précise chacune d'elles.

III - Siège, Caractères de l'adénopathie.

Le siège de l'adénopathie est évidemment fonction de la porte d'entrée, qui est le plus souvent une ulcération gingivale, buccale, amygdalienne ou pharyngienne, plus rarement une érosion du cuir chevelu. La lésion initiale, minime, reste souvent hypothétique. Elle ne pourrait être identifiée que par des biopsies au niveau de toute érosion suspecte, et leur ensemencement sur milieu de Jensen. La réaction ganglionnaire est importante, atteint particulièrement les groupes sous-maxillaires, cervicaux, préauriculaires, sous-mentaux et sous-claviculaires. Le siège préauriculaire (obs. 2), permet de penser à une porte d'entrée au niveau du conduit auditif. Le plus habituellement par analogie avec ce que l'on

peut constater au cours de la primo-infection tuberculeuse, la porte d'entrée est amygdalienne ou rhino-pharyngienne. Les ganglions présentent les caractères habituels de l'inflammation tuberculeuse, et rien cliniquement, du moins au début, ne met sur la voie du diagnostic. D'abord durs, nettement isolés, les ganglions augmentent de volume et deviennent adhérents aux plans superficiels et profonds. Très souvent, l'adénopathie initiale s'accompagne d'une atteinte plus ou moins importante des autres ganglions dans le même territoire. Plus rarement, l'adénopathie secondaire survient du côté opposé. Elle est plus souvent décalée de quelques semaines. La caséification est la règle. A ce moment là, la ponction retire une petite quantité de pus ayant les caractères habituels du pus tuberculeux. La fistulisation est fréquente, et la suppuration peut durer de nombreux mois en l'absence d'une exérèse chirurgicale pas toujours réalisable du fait des conditions locales et du jeune âge des sujets. Cette évolution sera d'autant plus longue que le diagnostic bactériologique n'aura pas été porté, et que les traitements par voie générale ou par voie locale auront été institués avec des antibiotiques inefficaces sur la souche responsable de la suppuration. A l'opposé, il est des cas où l'évolution est spontanément favorable, en quelques mois: ce sont ceux où l'enfant a été perdu de vue, puis est réexaminé plusieurs mois plus tard, alors que l'adénopathie est cicatrisée. Malgré l'inefficacité du traitement antituberculeux, le pronostic reste purement local, et se résout souvent en une question d'esthétique.

IV - Origine de la contamination .

Toutes les observations font mention de la recherche d'une source de contagé et indiquent qu'un contagé familial n'a pas pu être mis en évidence. Pourtant, il existe certainement une origine de la contamination. Elle échappe à

l'examen le plus minutieux. Dans notre observation 1, l'existence d'une adénopathie hilare droite soulève les problèmes de l'étiologie et de la porte d'entrée. Nous y insistons car nous pensons que c'est là une observation unique où ~~ces~~ ^{posées} questions sont d'une façon aussi évidente. Dépistée en juin 1965, avant que n'apparaisse l'adénopathie sous-angulo-maxillaire, elle persistait encore en mars 1966, son volume ayant plutôt augmenté. En l'absence de prélèvement et de cultures du ganglion médiastinal, on ne peut que formuler des hypothèses. Il nous paraît pourtant illogique de songer à deux étiologies différentes expliquant une primo infection due à un bacille tuberculeux, une adénopathie superficielle à *Mycobacterium Aquae*. Il nous paraît plus simple d'admettre une mycobactériose à *Mycobacterium Aquae*. On comprendrait très difficilement qu'une allergie tuberculinique, ou plus exactement une immunité de surinfection consécutive à une primo infection due à un bacille tuberculeux authentique, n'ait pas été suffisante pour anihiler les effets d'une surinfection par *Mycobacterium Aquae*, et ait permis l'évolution d'une adénopathie. Nous verrons plus loin que de telles affections surviennent justement chez de jeunes enfants à allergie tuberculinique antérieurement absente. Les recherches expérimentales de J. Viallier, malheureusement encore incomplètes, ne permettent pas de préciser ce point particulier. On comprend encore moins, si cette hypothèse de deux affections concomitantes devait être conservée, l'inefficacité d'un traitement antibiotique triple bien conduit et prolongé. Les contaminations par bacilles tuberculeux initialement résistants aux trois antibiotiques majeurs restent l'exception. Tous ces arguments insistent en faveur de l'étiologie mycobactérienne de cette adénopathie médiastinale. Le siège profond de la lésion ne permettant pas un traitement local efficace, il est certain qu'on explique facilement l'échec de l'antibiothérapie par voie générale. Là, comme tout le laisse supposer, *Mycobacterium Aquae* est responsable de la double localisation.

On peut invoquer deux hypothèses pour expliquer ces deux adénopathies à *Mycobacterium Aquae*. Il peut s'être agi d'une double porte d'entrée buccale et bronchique. On connaît, depuis ce que l'on a coutume d'appeler "la catastrophe de Lubeck", (où à la suite d'une sinistre méprise, une souche de bacilles tuberculeux humains virulents fut administrée par voie buccale à des nourrissons au lieu de BCG,) la possibilité de chancres d'inoculation multiples. Nos préférences vont en réalité à la seconde hypothèse, celle d'une dissémination hématogène secondaire à la suite de la localisation médiastinale primitive. Une telle dissémination a été démontrée expérimentalement pour *Mycobacterium Avium* et *Mycobacterium Kansaii*. Chez la souris inoculée, les médullo cultures pratiquées à partir de la moelle fémorale, y décèlent très fréquemment le germe. Il ne peut y avoir pénétré que par voie hématogène. Toute une série d'expériences réalisées par J. Viallier ont précisé ce fait qui nous semble important pour expliquer la pathogénie des mycobactérioses.

La source de contamination est restée pour cette observation 1, comme cela est habituel, inconnue. *Mycobacterium Aquae* est fréquemment rencontré dans la nature où il joue un rôle de saprophyte. On le rencontre parfois chez les animaux. Il est trouvé chez la vache laitière au niveau des lésions de la thélite nodulaire tuberculoïde, affection de la mamelle, fréquente en France, d'origine non tuberculeuse. J. Oudar, J. Viallier, L. Joubert, le rencontrant en l'absence de tout autre germe, lui ont attribué un rôle pathogène. Expérimentalement, l'injection de ce germe enrobé de lipides dans la mamelle d'une génisse, semble avoir reproduit l'affection et provoque une allergie de type tuberculinique. Chez le chat, Falkena a isolé le germe d'un cas de pneumonie, évoluant selon la modalité classique. J. Oudar, L. Joubert et J. Viallier l'ont mis en évidence, associé au bacille tuberculeux, dans des lésions cutanées chez le chat. Peut-on penser à une contamination à partir d'un animal porteur?

L'hypothèse mériterait une étude systématique. Comme le bacille tuberculeux, *Mycobacterium Aquae* est sensible à l'élevation thermique et ne doit pas échapper aux procédés de stérilisation usuellement utilisés. Reste le rôle possible de l'alimentation. L'isolement de mycobactéries dites atypiques dans l'expectoration de plusieurs sujets d'une même collectivité le même jour, et d'une façon accidentelle, font poser la question d'une ingestion alimentaire, puis de la disparition du germe.

Avant de clore ce paragraphe, nous voudrions rappeler la deuxième observation, où 2 adénopathies à *Mycobacterium Aquae* ont été notées à intervalles rapprochés parmi deux membres d'une même fratrie, le frère et la soeur. Au même âge évolua chez chacun des deux enfants une adénopathie. Dans l'observation 4, on note que les parents possédaient des peruches et des hamsters. On peut donc discuter un contagé animal. Les rongeurs et les animaux de laboratoire peuvent classiquement héberger spontanément des mycobactéries d'espèce autre que *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Pourtant, J. Viallier, ensemencant un grand nombre de viscères de cobayes, de souris, de rats non inoculés, n'a pas mis en évidence de Mycobactéries. Il semble bien que si le contagé animal est possible, il doive être vraiment peu fréquent.

V - Notion d'âge et de sexe.

Lorsqu'on interroge les différentes publications, on est frappé par le fait que les enfants porteurs de telles adénopathies sont en général âgés de moins de 3 ans. Melle H. Noufflard, dans son article, rapportait les observations de 21 malades. 16 de ces enfants avaient moins de 3 ans. Colligeant les observations jusqu'alors publiées, elle arrive au total de 46. 31 de ces enfants étaient âgés de moins de 3 ans. 15 seulement étaient plus âgés. Nous ne pouvons malheureusement apporter de précisions très grandes pour nos observations,

dans un certain nombre de cas l'âge n'ayant pas été communiqué. Pourtant, pour 9 enfants, 5 avaient moins de 2 ans, 3 entre 2 et 3 ans, 1 seul plus âgé, avait 4 ans $\frac{1}{2}$. Cette notion d'âge est importante du point de vue clinique, car les adénites tuberculeuses surviennent volontiers chez des enfants plus âgés, en principe entre 5 et 15 ans. Willmot, dans une statistique portant sur 52 cas d'adénite tuberculeuse, ne trouve aucun enfant âgé de moins de 3 ans. Comme nous l'avons dit, cette notion d'âge est en rapport, pensons-nous, avec une question d'allergie tuberculinique absente. Melle Noufflard insiste aussi sur le sexe puisque, pour ces 21 cas, elle trouve 16 filles et 5 garçons. Nous-même, pour 18 enfants, avons noté 11 garçons et 7 filles. Il ne semble pas que le sexe puisse jouer un rôle quelconque.

VI - Le problème de l'allergie tuberculinique et para-tuberculinique.

Les affections à mycobactéries autres que les bacilles tuberculeux classiques sont à l'origine d'une allergie pseudo-tuberculinique. Ces germes secrètent en effet in vitro comme in vivo une sensitine responsable d'une allergie, et manifestant une communauté antigénique avec la tuberculine humano bovine utilisée pour les tests tuberculiniques. J. Viallier et R-M. Cayré, étudiant chez le cobaye l'allergie provoquée par une souche de Mycobacterium Aquae d'origine ganglionnaire^{et} les réactions provoquées par sa sensitine sur des cobayes, tuberculisés ou injectés par d'autres mycobactéries, ont insisté sur l'allergie provoquée et le phénomène de Koch consécutif à la ré-inoculation d'une autre mycobactérie. Chez les sujets atteints comme chez l'animal, il existe une différence dans la positivité de l'intra-dermo réaction. Elle est d'autant plus intense qu'elle a été effectuée avec une sensitine homologue. La réaction donnée par une tuberculine aviaire ou une sensitine de type aquae est plus importante chez les sujets porteurs d'une affection due à cette

souche que chez les sujets porteurs d'une tuberculose classique. Inversement, une affection à *Mycobacterium Aquae* est suffisante pour créer une allergie de type tuberculinique. Elle est souvent en réalité assez faible et surtout transitoire, disparaissant lors de la guérison. Dans plusieurs cas, lorsque l'enfant est hospitalisé, la cuti-réaction est négative, ou bien on a la notion d'une négativité quelques mois auparavant. Très vite, les réactions deviennent positives, et c'est là du reste un facteur non négligeable d'erreur de diagnostic.

Les enfants, malheureusement, ne sont pas en général suivis lors de leur convalescence et après leur guérison. Le médecin considère que l'allergie tuberculinique constatée implique l'existence d'une primo-infection tuberculeuse et est ainsi définitive. L'inconvénient majeur serait de voir de tels enfants échapper à une vaccination par le B.C.G. et faire ultérieurement une primo-infection à bacille virulent avec des complications méningées. On peut dire que dans l'ensemble, l'allergie tuberculinique est faible au début de l'évolution de la maladie. Elle est en réalité très souvent absente et apparaît lors du ramollissement de la suppuration ganglionnaire. Dans plusieurs observations où l'enfant a pu être suivi, on a vu l'allergie disparaître. Cette notion va de pair avec celle bien connue des pédiatres actuellement, des allergies tuberculiniques de l'enfant, d'intensité faible et variable; elles sont le témoin, non pas d'une primo-infection à bacille tuberculeux virulent, mais bien d'une infestation passagère par des mycobactéries dites atypiques. Rappelons simplement l'intensité fort différente des réactions lorsqu'on emploie simultanément tuberculine humano bovine et tuberculine de type aviaire.

C H A P I T R E I I I

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il est difficile de dresser un tableau anatomo-pathologique précis des lésions constatées, car l'examen histologique n'a été pratiqué que dans un nombre restreint de cas. Chez certains enfants, l'adénopathie considérée comme d'origine tuberculeuse a donné lieu à une exérèse et le fragment a été examiné du point de vue histologique. La conclusion de l'anatomo-pathologiste a été, dans tous les cas où nous avons pu avoir des renseignements précis, conforme à l'exemple suivant: " il s'agit de lésions tuberculeuses typiques, multi-nodulaires, avec des couches caséuses bordées de cellules épithélioïdes et de cellules géantes". Rien ne permet, semble-t-il, de distinguer du point de vue histologique comme du point de vue clinique, ces adénopathies des adénopathies tuberculeuses. Toutes les mycobactéries, mais à un degré variable, injectées dans les tissus, provoquent la formation de cellules épithélioïdes puis, à un stade ultérieur, des cellules géantes. La caséification, pourtant, reste rare, lente, limitée. Elle ne se produit que si la quantité de bacilles est importante, ou du moins, à quantités égales, le bacille humain ou le bacille bovin ont une activité histologique et une activité caséifiante beaucoup plus considérables. Incontestablement pourtant, chez l'animal inoculé avec de telles mycobactéries, on observe parfois des îlots de cellules épithélioïdes. Le diagnostic hésite souvent et l'histologiste répond: lésions de tuberculose atypique.

Au cours de ces adénopathies de l'enfant , les conditions réalisées sont les meilleures certainement pour obtenir des lésions histologiques et une caséification.

C H A P I T R E I V

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DES MYCOBACTERIOSES GANGLIONNAIRES

Devant de telles adénopathies et leur évolution, le diagnostic clinique porté ne peut être, nous l'avons dit à plusieurs reprises, que celui de tuberculose ganglionnaire. Des précisions ne peuvent être fournies que par la recherche et la mise en évidence de l'agent pathogène dans le pus retiré par ponction ou au niveau du fragment prélevé lors de l'exérèse. Nous envisagerons successivement les deux étapes du diagnostic: la mise en évidence d'un *Mycobacterium*, l'identification spécifique du germe par culture.

Au niveau du pus prélevé par ponction, au niveau des frottis de la pièce d'exérèse, l'examen direct peut mettre en évidence, mais rarement, après coloration par la méthode de Ziehl classique, des bacilles acido-alcool-résistants. Un bactériologiste, même fort prévenu, ne peut distinguer, lors de l'examen direct, une autre *Mycobactérie* d'un bacille tuberculeux authentique. Il ne pourra donc, s'il se contente de cet examen, que laisser persister une erreur. Il serait vain de vouloir préciser, lors de l'examen direct, la nature d'une espèce mycobactérienne, et en présence de toute suppuration ganglionnaire, il faut toujours avoir recours aux cultures.

Les cultures sur les milieux usuels restées stériles permettent d'éliminer les germes pyogènes. Celles effectuées sur les milieux spéciaux dont nous disposons actuellement permettent d'isoler la souche. Les tubes retirés de l'étuve souvent assez tardivement, vers le 25ème-30ème jour, mettent en évidence des colonies fortement chromogènes à l'origine d'une première réponse. Les "*Mycobacterium Aquae*" ganglionnaires se développent bien au sortir de l'organisme humain à l'étuve à 37° et manifestent une croissance lente. Les colonies n'apparaissent souvent qu'après 30 jours de séjour à l'étuve à 37°. Ce développement tardif est déjà un caractère différentiel d'avec les mycobactéries saprophytes de développement très rapide. Dès cette suspicion de mycobactérie autre que le bacille tuberculeux authentique, il sera possible d'indiquer l'insensibilité habituelle aux antibiotiques antituberculeux classiques, en particulier INH, Streptomycine PAS, et prédire l'échec d'une thérapeutique par voie générale.

Une grave erreur consisterait à ne pas continuer de façon concomitante la recherche du bacille tuberculeux. Des associations peuvent se rencontrer. Hâtons-nous d'ajouter que dans ces cas, *Mycobacterium Aquae* n'est pas forcément un saprophyte. Il peut s'agir d'une forme mixte et d'une association étiologique. Le cobaye inoculé avec un des pus de ponctions ou le fragment d'exérèse, sacrifié au 50ème -60ème jour après l'inoculation, ne montrera dans l'ensemble des cas aucune lésion de tuberculose expérimentale, et sur les milieux de cultures, même tardivement, n'apparaissent pas de colonies de bacilles tuberculeux.

S'il s'agit d'une mycobactérie d'autre espèce, rarement isolée il est vrai, d'adénopathie, la rectification du diagnostic risque d'être encore plus tardive. Les colonies apparues sur les milieux de culture, non ou photochromogènes, ressemblent parfaitement, au sortir de l'étuve alors qu'elles sont au premier stade du développement, à d'authentiques

bacilles tuberculeux. Ce n'est qu'au cours des repiquages ultérieurs et de la recherche de la sensibilité aux antibiotiques que la rectification sera faite. Si l'on se reporte alors à la culture initiale, il sera fréquent de constater que certains caractères des colonies permettent de soulever l'hypothèse d'une autre espèce de Mycobactérie, en particulier *Mycobacterium Kansasii*. Nous avons indiqué déjà que toute souche isolée d'un produit pathologique ne correspondant ni à *Mycobacterium tuberculosis* (bacilles tuberculeux humains), ni à *Mycobacterium Bovis*, doit être identifiée. Les épreuves sont toujours longues, demandant plusieurs mois. Cela n'empêche pas d'adresser au clinicien une première réponse de présomption, qui sera d'ailleurs rarement infirmée par la suite. Nous nous permettrons de résumer et discuter ici quelques unes des épreuves d'identification parmi les plus importantes, mais nous les limiterons à celles que Monsieur Viallier utilise lorsqu'il s'agit de mycobactéries d'origine ganglionnaire, et nous les classerons suivant l'espèce en cause.

I - *Mycobacterium Aquae*.

Nous parlerons d'abord de ce germe parce que, comme nous l'avons déjà dit à maintes reprises, c'est celui que l'on rencontre le plus fréquemment à l'origine des Mycobactérioses ganglionnaires. C'est donc à son propos que nous citerons et discuterons un certain nombre de tests d'identification ou de réactions biochimiques, indiquant les résultats d'ensemble et leur interprétation. Ultérieurement, lorsqu'il sera question des deux autres groupes, nous nous contenterons de signaler leurs caractéristiques.

Une des principales caractéristiques de *Mycobacterium Aquae* est de sécréter un pigment jaune intense ou orange. Lorsqu'on retire de l'étuve les milieux ensemencés, les

colonies sont d'emblée chromogènes, car les lipochromes sont secrétés au fur et à mesure de la pousse, et ne réclament pas, pour leur mise en évidence, une photo-induction. Certes, la scotochromogénèse n'est pas le propre de *Mycobacterium Aquae* puisque, nous l'avons vu, la variété *aurantianum* de *Mycobacterium Kansasii* secrète un pigment orange à l'obscurité de l'étuve. Il s'agit là d'un diagnostic bactériologique qui risquerait d'être spécialement délicat s'il se posait fréquemment. Nous l'envisagerons lorsque nous parlerons de cette espèce de *Mycobacterium*.

En présence de *Mycobacterium Aquae*, le diagnostic se pose essentiellement entre les souches pathogènes responsables de lésions humaines, avant tout ganglionnaires, et les souches saprophytes. Dans un premier groupe se rangent les germes d'origine et de nature diverses qui ne sont que des saprophytes. Ils peuvent être isolés de l'expectoration de tuberculeux pulmonaires en évolution, stabilisés ou guéris. Plus fréquemment, ils se développent sur les milieux ensemencés à partir de mucosités prélevées par tubage gastrique. Le germe fréquemment rencontré autrefois était apporté par l'eau non stérile, ayant servi au lavage, ou beaucoup plus souvent par les sondes dont le nettoyage et la stérilisation étaient défectueux. La contamination peut survenir chez un tuberculeux pulmonaire, et les cultures apportent au bactériologiste deux germes différents: *Mycobacterium Tuberculosis* et *Mycobacterium Aquae*. Son choix est en général facile. *Mycobacterium Tuberculosis* sera l'objet de ses soins et *Mycobacterium Aquae* ne recueillera que son mépris. Le plus souvent, et nous exprimons là l'opinion de Monsieur J. Viallier, la présence dans une expectoration de *Mycobacterium Aquae* n'a pas de valeur pathogène. Par contre, lorsque c'est un pus ganglionnaire, un fragment de lymphome qui est à l'origine de la culture, le diagnostic de *Mycobacterium Aquae* prend une énorme importance, et il faut rechercher les caractères qui permettent de placer cette souche dans le groupe des germes

pathogènes. Pratiquement, nous avons toujours pensé que toutes les souches d'origine ganglionnaire pathogènes avaient la propriété d'être pourvues d'une uréase transformant, dans certaines conditions, l'urée en sels ammoniacaux. Pour 17 souches de *Mycobacterium Aquae* (quelques unes, du reste, du même malade) isolées soit du pus ganglionnaire, soit d'une pièce d'exérèse, 16 se sont montrées uréase + ; la 17ème, qui nous avait été envoyée par un laboratoire de l'extérieur, testée une première fois, s'est montrée uréase 0. Les quelques renseignements qui nous avaient été transmis, nous ayant précisé qu'il s'agissait d'une souche de mycobactérie isolée d'un pus ganglionnaire en l'absence de tout autre germe, nous avons cru bon de retester cette souche. Elle a cette fois présenté une activité uréasique normale, bien que peut-être légèrement plus faible que celle de certaines de nos autres *Mycobacterium Aquae* du même groupe. On sait que ce test peut parfois laisser une marge d'erreur dans sa réalisation, du fait des conditions physiologiques où se trouvent les germes étudiés. P. Hauduroy et ses élèves ont fortement critiqué la valeur de ce test et la classification de *Mycobacterium Aquae* en variétés uréolyticum ou non uréolyticum. Nous n'affirmerons effectivement pas qu'il donne pleine satisfaction pour une classification systématique générale; mais dans ce cas précis de nos *Mycobacterium Aquae* provenant de pus ganglionnaire ou d'exérèse, il a toujours été en parfaite concordance avec nos autres résultats.

D'autres épreuves sont faites de façon systématique et rentrent dans le cadre général de l'identification des Mycobactéries. Le test de la niacine, mis en honneur par K. Konno, est toujours régulièrement négatif. Sa positivité, en présence d'une telle souche scotochromogène, permettrait d'affirmer une association avec un bacille tuberculeux que l'inoculation au cobaye devrait dépister. Le test de la réduction des nitrates en nitrites a toujours été, pour toutes nos souches, négatif, aucune coloration rouge n'apparaissant,

même pour des souches isolées depuis fort longtemps et entretenues par repiquages successifs sur milieux solides. On sait que la négativité de ces deux tests permet de séparer et de dépister très facilement les souches de mycobacterium tuberculosis qui donnent, hormis pour quelques souches dysgoniques, un test positif. Mais dans ce groupe à tests négatifs, se placent Mycobacterium Bovis et toutes les autres mycobactéries qui ne sont pas Mycobacterium Tuberculosis. En réalité, seuls Mycobacterium Bovis, Mycobacterium Aquae et quelques autres mycobactéries donnent toujours un test des nitrates négatif.

La scotochromogénèse est un caractère commun à toutes les souches du groupe Aquae et ne pourrait, bien entendu, servir à distinguer les germes d'origine ganglionnaire. Ce qui souvent leur donne un caractère particulier, c'est leur pousse qui est lente et demande, à l'étuve à 37°, entre 25 et 35 jours. Les autres mycobactéries de ce groupe, sans avoir la rapidité de pousse de ces germes que Runyon classait dans le groupe IV, et que l'on rencontre parfois dans les urines, poussent entre 8 et 10 jours. Les limites thermiques de croissance sont résumées dans le tableau ci-dessous :

T A B L E A U 4

températures	nombre de tests pratiqués	cultures	absence de cultures
4°	10	0	10
25°	10	10	0
37°	10	10	0
45°	10	10	0

A la température de 45°, Mycobacterium Aquae, groupe 1, d'origine ganglionnaire, se développe, de même Mycobacterium Kansasii, quoique beaucoup plus lentement.

L'essentiel serait de faire de façon certaine et rapide le diagnostic de souche saprophyte et souche pathogène. Monsieur J. Viallier a étudié spécialement ce problème avec Mme Lahnèche et Melle R. Lanéry. Le test dit du "citrate de fer ammoniacal" met en évidence la transformation de ce métal en oxyde de fer qui colore le milieu en brun. Cette coloration brune est pratiquement toujours apparue pour des souches nettement saprophytes telles que *Mycobacterium Fortuitum*, *Mycobacterium Smagmatis*, *Mycobacterium Pellegrini*. Toutefois, pour beaucoup de souches que Monsieur J. Viallier considère comme absolument saprophytes, qu'elles soient isolées chez l'homme ou chez l'animal, ce test est resté négatif de la même façon que pour *Mycobacterium Kansasii* ou *Mycobacterium Aquae* pathogène. Aussi ne peut-on établir de corrélation valable qu'entre sa positivité et une absence certaine de tout pouvoir pathogène. Il ne permet pas de faire un diagnostic: *Mycobacterium Aquae* pathogène ou saprophyte.

La culture sur une gélose renfermant différentes substances minérales et du nitrite de sodium a été préconisée pour l'identification des Mycobactéries. Ce milieu simple permet de différencier les mycobactéries dont les besoins azotés sont satisfaits par la présence de nitrite dans le milieu de culture. Peu de germes, en réalité, se montrent aussi peu exigeants. *Mycobacterium Fortuitum* en général pousse et se développe sur un tel milieu. J. Viallier, J. Augagneur et R. Lanéry, étudiant l'utilisation par les mycobactéries de nitrite de soude comme source d'azote, ont étudié 175 souches; parmi les 18 souches ayant utilisé les nitrites, ils ont trouvé 2 souches de *Mycobacterium Fortuitum*, 4 souches classées dans le groupe *Mycobacterium Aquae* à activité uréasique positive ou négative, qui se sont développées selon les cas, abondamment ou avec parcimonie sur les milieux classiques.

Aucune de ces souches ne correspond au groupe

particulier qui nous intéresse. Elles rentrent dans le cadre des souches saprophytes (les résultats sont exposés dans le tableau suivant).

TABLEAU V

Groupe ou espèces de souches utilisées			Incubations	à 37° pousse de 20
Nombre total			pousse à 10 jours	à 30 jours
Mycobacterium Humanis	6		0	0
" Bovis	3		0	0
" Fortuitum	3		2	2
" Smegmatis	2		0	0
" Phlei	1		0	0
" Kansasii	35		0	0
" Aquae	75		3	4
Bacilles tuberculeux non classés	1		0	0
Bacilles tuberculeux homogènes	6		1	1
M. groupe avium	25		5	6
M. avium stricto sensu	4		0	0
Souches de B.C.G. (Paris)	7		0	0
Nocardia	7		5	5

Nous n'avons pas, jusqu'alors, parlé de l'activité catalasique; classiquement les mycobactéries non tuberculeuses ont une activité catalasique importante mais, en réalité, il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs, et en particulier de la température à laquelle la recherche a été effectuée. Toutes nos souches Aquae ganglionnaires ont montré une forte activité catalasique. Nous n'insisterons pas sur les résultats fournis par la coloration vitale par le rouge neutre. Ce test cyto-chimique de virulence, préconisé par R. Dubos et Middlebrook, a été particulièrement étudié

par J. Viallier et J. Tigaud. On sait que la coloration par le rouge neutre d'un pH particulièrement précis, teinte les bacilles examinés entre lame et lamelle en rouge ou en jaune. Cette méthode devrait permettre de distinguer Mycobactéries pathogènes et Mycobactéries non pathogènes. En réalité, notre conception de l'aptitude pathogène ou de la virulence d'une mycobactérie s'est considérablement modifiée. Au cours de ces dernières années, comme le montre le tableau récapitulatif, (tableau 6), si la plupart des souches de Mycobacterium Aquae isolées de ces adénites se sont colorées en jaune, quelques unes ont pris la coloration rouge. Par comparaison, 53 souches saprophytes colorées de la même façon n'ont pris une coloration jaune que 50 fois. 3 avaient une coloration rouge. Par conséquent, le test de Dubos-Middlebrook n'apporte aucune conclusion pour le diagnostic de Mycobacterium Aquae.

TABLEAU 6

Nature du Test	Nombre de tests pratiqués	Nombre de tests +	Nombre de tests 0
Catalase	17	17	0
Uréase	17	17	0
Rouge neutre	17	4	13
Niacine	17	0	17
Nitrate	17	0	17
Citrate de fer Ammoniacal	16	0	16
Pousse sur Nitrites	16	0	16
Activité lipasique	16	0	16
Pousse sur G.O.	12	0	12

En réalité, la caractéristique la plus valable de ces Mycobactéries retirées d'adénites cervicales est incontestablement leur aptitude pathogène pour l'animal. L'inocu-

lation au cobaye, même à forte dose, se montre sans effet, c'est-à-dire bien entendu, et c'est là une notion essentielle, l'animal ne contracte pas de tuberculose expérimentale. Nous avons déjà insisté sur le fait que l'inoculation au cobaye du pus prélevé par ponction devrait être faite systématiquement et permettrait, dans certains cas, de préciser la présence dans ce pus d'un authentique bacille tuberculeux, la lésion mixte étant à la fois due à un bacille tuberculeux et à *Mycobacterium Aquae*. Nous voudrions du reste, dans ces cas, savoir quelles sont les caractéristiques essentielles de la souche de *Mycobacterium Aquae* isolée, car on doit toujours se demander, dans ces cas, s'il ne s'agit pas d'une mycobactérie saprophyte venue secondairement contaminer le produit.

L'inoculation à la souris nous a semblé beaucoup plus intéressante. Le tableau annexé indique les résultats de cette inoculation à la souris, réalisée pour un grand nombre de nos souches isolées. Il est bien rare que la souris meure spontanément et dans des délais rapides après l'inoculation, même avec une forte dose (1 mg par voie intra péritonéale, de la souche). Les mycobactéries ganglionnaires, pourtant, présentent une activité pathogène nettement supérieure à celle des autres mycobactéries de la même espèce, mais saprophytes. L'organisme de la souris inoculée ne se débarrasse habituellement que difficilement et incomplètement des germes inoculés. Lors du sacrifice effectué 90 jours après l'inoculation intra-péritonéale, les viscères de l'animal contiennent encore des mycobactéries facilement mises en évidence par culture des fragments viscéraux prélevés. Cette activité pathogène s'exprime selon une formule mathématique que nous avons établie de la façon suivante. Lors de l'autopsie de chaque souris, 3 prélèvements viscéraux sont effectués: rate, rein et poumon. Chacun de ces prélèvements, après broyage, est mis en suspension dans un sérum physiologique stérile, puis traité, d'une part par ammonium quaternaire, d'autre

part par $\text{SO}_4 \text{H}_2$ dilué. Finalement, chaque prélèvement est ensemencé sur 6 tubes de milieux de culture, ce qui fait 18 tubes par souris. L'indice d'infection est obtenu en multipliant le nombre de tubes poussés par 100, et en divisant par le nombre total de tubes ensemencés. Nous avons toujours considéré comme poussé tout tube sur lequel était apparue au moins une colonie de la mycobactérie en question. Pour 14 souches, inoculées à 72 souris, l'indice d'infection a varié de 69 % à 11 %.

TABLEAU 7

Souches	Cobayes sous cutané	Nbre sou- ris ino- culées	souris +	souris 0	indice d'in- fection	1 hamster + ou 0	indice d'in- fection
Ac...	-	4	4	0	40 %	+	20 %
Ma...	0	4	4	0	-	+	73 %
Co...	0	6	6	0	19,4 %	+	20 %
Gi...	-	8	8	0	75 %	+	10 %
Du...1	-	5	4	1	30 %	+	33,3 %
Du...2	-	5	5	0	83 %	-	-
Ser...	-	4	4	0	49 %	+	26,5 %
Re...	-	5	5	0	69 %	+	17 %
Ha...	-	4	3	1	11 %	+	20 %
De...	0	5	5	0	20 %	-	-
Co...	-	5	5	0	42 %	+	20 %
Bo...	0	4	3	1	22 %	+	33 %
Pa...	0	5	5	0	-	-	-
De...	-	5	5	0	32 %	+	3 %
So...	0	-	-	-	-	-	-

ROLE PATHOGENE POUR L'ANIMAL DE MYCOBACTERIUM AQUAE
d'origine ganglionnaire.

TABLEAU 8

Souche	Cobaye sous cutané	Nbre sou- ris ino- culées	Souris +	souris 0	Indice d'in- fection	1 hamster + ou 0	indice d'infect- tion
Tr....	-	4	4	0	61 %	+	90 %
Bur....	0	-	-	-	-	+	100 %
La....	0	3	3	0	83 %	+	91 %
V.M....	0	2	2	0	23 %	+	20 %
Elb....	-	5	5	0	68 %	+	100 %
Beb....	-	4	4	0	94 %	+	100 %
Cha....	0	4	4	0	70 %	+	37 %
Ab....	-	5	5	0	79 %	+	72 %
Fer....	0	5	5	0	96 %	+	100 %
Si....	0	5	5	0	100 %	+	47 %
Go....	0	5	4	1	35 %	+	20 %
Duc....	-	5	5	0	59 %	+	76 %
Sol....	-	4	4	0	93 %	+	67 %
Dli....	-	5	5	0	87 %	+	80 %
Sui....	-	4	4	0	59 %	+	27 %
Maf....	-	3	3	0	85 %	+	60 %
Ibo....	-	2	2	0	76 %	+	70 %
Ser....	-	5	5	0	82 %	+	87 %
Perr....	-	5	5	0	47 %	+	100 %
Que....	-	5	5	0	47 %	+	67 %
Saff....	-	5	5	0	71 %	+	74 %
Des....	0	5	5	0	87 %	+	100 %
Bre....	0	2	2	0	100 %	+	96 %
Dac....	0	4	4	0	94 %	+	100 %
Rw....	0	2	2	0	39 %	+	80 %
Mar....	-	4	4	0	71 %	+	80 %
Via....	-	5	5	0	75 %	+	80 %

ROLE PATHOGENE POUR L'ANIMAL DE MYCOBACTERIUM KANSASII

TABLEAU 9

Souche	Cobaye sous cutané	Nbre sou- ris ino- culées	Souris +	Souris 0	Indice d'infec- tion	1 hamster + ou 0	Indice d'infec- tion
cas 65	0	3	0	3	0 %	0	0 %
Syl...	-	4	0	4	0 %	0	0 %
Cott...	0	5	0	5	0 %	0	0 %
Sek...	0	4	0	4	0 %	0	0 %
Bacc...	-	5	0	5	0 %		
Fern...	-	5	0	5	0 %		
Guy...	-	5	0	5	0 %		
Mar...	-	5	0	5	0 %		
Jou...	-	4	0	4	0 %		
Ni...	-	3	0	3	0 %		
Pet...	-	5	0	5	0 %		
Kul...	-	5	0	5	0 %		
Mou...	-	6	0	6	0 %		
Mott...	-	4	0	4	0 %		
Dup...	0	6	0	6	0 %		

ROLE PATHOGENE POUR L'ANIMAL DE MYCOBACTERIUM AQUAE
SAPROPHYTE

De tels chiffres n'auraient aucune valeur par eux-mêmes si nous n'établissions la comparaison avec d'autres espèces de Mycobactéries. Avec *Mycobacterium Kansasii*, l'indice d'infection est nettement plus élevé. Il est peu éloigné de 100 %, sauf pour quelques souches dont la virulence apparaît nettement plus faible. Cette action pathogène de *Mycobacterium Kansasii* pour la souris est bien connue. J. Viallier, C. Maret, R. Lanéry et J. Augagneur ont insisté sur sa valeur pour le diagnostic spécifique des Mycobactéries. Par contre, les Mycobactéries de la même espèce mais saprophytes ont un indice

d'infection des plus faible et par comparaison, nous apportons les résultats de cet indice d'infection pour des souches provenant de produits pathologiques humains ou autres, et ne jouant aucun rôle pathogène (cf. tableau 9). Par contre, certaines mycobactéries provenant d'expectoration se comportent du point de vue activité pathogène et du point de vue uréasique, comme nos Mycobactéries d'origine ganglionnaire. Dans notre conception, nous réunissons du reste dans un même groupe ces différentes mycobactéries; ce qui importe avant tout pour nous, c'est leur activité pathogène expérimentale qui vient confirmer la réalité de leur pouvoir pathogène humain. Le hamster doré (*Mesocricetus auratus*) semble particulièrement sensible à l'inoculation de *Mycobacterium Kansasii*. Nous avons inoculé 11 souches de *Mycobacterium Aquae* d'origine ganglionnaire au hamster. Dans un cas, le hamster est mort spontanément avant le 55ème jour, dans tous les autres cas, il a été sacrifié entre le 55ème et le 60ème jour. Des cultures ont été faites, comme cela a été indiqué précédemment, provenant de fragments de rate, de rein, de poumon, de moelle osseuse, de muscle, prélevés à l'autopsie. En réalité, seule la rate pratiquement a donné lieu à des cultures, l'indice d'infection est de ce fait relativement faible. Il est entièrement différent de ce que l'on atteint avec *Mycobacterium Kansasii*, dont l'activité pathogène pour le hamster classique permet d'obtenir un indice d'infection voisin de 100 %. A l'opposé, 4 souches de Mycobactéries atypiques saprophytes ont été inoculées au hamster. Les indices d'infection ont toujours été ^{nuls} négatifs (1).

L'étude de l'activité pathogène de ces différentes souches isolées de Mycobactérioses ganglionnaires permet de

(1) Les tableaux annexés 7, 8, 9 groupent les résultats comparatifs de l'inoculation à la souris et au hamster doré de *Mycobacterium Kansasii*, *Mycobacterium Aquae* d'origine ganglionnaire, et *Mycobacterium Aquae* saprophyte.

les classer comme intermédiaires entre *Mycobacterium Kansasii* et *Mycobacterium Aquae* saprophytes. On pourrait soulever une hypothèse: certaines de ces souches seraient en réalité *Mycobacterium Kansasii*, variété *Aurantianum*. L'identification de *Mycobacterium Kansasii* est souvent délicate. A l'heure actuelle, aucune valeur n'est accordée à la chromogénèse. L'identification repose essentiellement sur l'activité pathogène pour la souris et le hamster, l'agglutination par des sérums spécifiques (P. Hauduroy) et un spectre amidasique qui classiquement est bien particulier. Nous avons à ce propos recherché la nicotinamidase pour plusieurs souches de mycobactéries d'espèces diverses. Nous avons noté, comme cela est classique, l'absence d'une nicotinamidase que pour les souches de *Mycobacterium bovis*. * Les résultats de cette recherche sont exposés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 10

Recherche de la nicotinamidase			
		Nicotinamidase +	nicotinamidase 0
mycob. Humanis	2	2	0
mycob. Bovis	4	0	4
mycob. Kansasii	2	2	0
mycob. Aquae dont 10 ganglionnaires	14	14	0
mycob. groupe avium	1	1	0
mycob. Phlei	1	1	0

Mycobacterium Kansasii est sécréteur d'une uréase comme les souches dont nous avons parlé mais, en plus *Mycobacterium Kansasii* serait doté d'une activité lipasique

* Nous avons voulu néanmoins étudier de façon précise ce test avec les souches de *Mycobacterium Aquae* ganglionnaire. Pour les 10 souches isolées, le test s'est montré très nettement positif. Par conséquent, il groupe *Mycobacterium Aquae* avec les autres mycobactéries, y compris *Mycobacterium Tuberculosis* et seul *Mycobacterium bovis* est dépourvu de cette activité.

intense à tel point que, pour certains, ce serait là le signe qui permettrait de reconnaître formellement ce germe. L'étude que nous avons faite, et qui a porté sur 39 souches de *Mycobacterium Kansasii*, ne nous a montré une forte activité lipasique que pour la moitié d'entre elles. Il s'est trouvé que les souches provenant de malades atteints de pneumopathies à *Mycobacterium Kansasii*, où le rôle pathogène ne pouvait être discuté, étaient lipase négative; peut-être (nous formulons cette hypothèse sans pouvoir, bien entendu, en apporter la preuve) s'agissait-il de germes agressés depuis longtemps par une thérapeutique antibiotique clinique inefficace (mais ayant pu modifier certains caractères du germe).

Ces différentes considérations nous permettent de rejeter de façon formelle l'hypothèse selon laquelle nos souches isolées d'adénites cervicales correspondraient en réalité à *Mycobacterium Kansasii*.

II - *Mycobacterium Kansasii*

La discussion précédente nous permettra d'être bref sur les caractères permettant l'identification de l'espèce *Mycobacterium Kansasii*. Bien que la chromogénèse n'ait pas de valeur, il est bien certain que l'apparition d'une photochromogénèse attire l'attention sur de telles souches et invite à une identification plus précise. Souvent l'attention est attirée aussi par le fait de l'insensibilité initiale à un grand nombre d'antibiotiques antituberculeux. Si l'on se reporte alors au tube de culture initial sur lequel le germe s'est développé, on note l'apparition d'une teinte jaune des colonies. *Mycobacterium Kansasii* est très rarement à l'origine d'adénites périphériques chez l'enfant. Il semble plus fréquemment rencontré à l'origine de telles lésions chez l'adulte. On sait que son rôle pathogène a été discuté

et est apprécié de façon différente selon les cas. Les caractères d'identification sont des caractères biochimiques d'une part, des caractères biologiques d'autre part. Nous nous contenterons d'en donner la liste.

a) Tests biochimiques

- présence d'une activité catalasique plus ou moins importante, à condition qu'elle soit recherchée dans de bonnes conditions;

- présence d'une activité uréasique.

L'activité lipasique positive mérite discussion.

Nous avons indiqué que la conception soutenue par J. Viallier était un peu différente. Il considère en effet deux groupes de *Mycobacterium Kansasii* à activité lipasique négative ou positive.

b) Tests biologiques

Mycobacterium Kansasii, nous l'avons déjà vu, est incapable de créer chez le cobaye, même inoculé à forte dose, une tuberculose expérimentale, à évolution progressive inexorablement mortelle. Par contre, inoculé à forte dose au hamster doré ou à la souris, il peut entraîner la mort de l'animal et persiste dans les différents viscères où il est retrouvé lors de l'autopsie, 50 ou 90 jours après. C'est là, pensons-nous, un caractère essentiel.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle sur l'identification précise par l'intermédiaire de sérums agglutinés préparés ou de mycobactériophages. P. Hauduroy pense que l'agglutination par les sérums préparés constitue l'élément capital du diagnostic bactériologique. Les essais de préparation de sérum de lapins réalisés par J. Viallier et Melle R-M Cayré n'ont pas permis d'obtenir une spécificité suffisante.

III - Mycobacterium Avium

Ce germe est parfois responsable d'adénites cervicales chez l'enfant ou même chez l'adulte. Il est peu fréquemment rencontré. Pendant longtemps, on a douté de l'aptitude pathogène de ce germe pour l'homme. Il est en réalité admis, à l'heure actuelle, à l'origine de manifestations pseudo-tuberculeuses. De telles souches sont souvent difficiles à reconnaître. Leur développement est assez tardif, mais les colonies ont un aspect gras assez caractéristique. Mais, là encore, ce qui oriente le diagnostic, c'est l'insensibilité aux antibiotiques qui implique un examen plus attentif et une identification plus précise de la souche. Le pouvoir pathogène pour la souris est toujours élevé, à condition que l'inoculation soit faite à doses suffisantes. Elle amène, soit la mort de l'animal, soit la persistance des Mycobacteries dans les viscères. C'est l'inoculation à la poule qui permet très généralement de faire le diagnostic entre Mycobacterium groupe Avium et Mycobacterium Avium "stricto sensu".

C H A P I T R E V

THERAPEUTIQUE DES ADENITES A MYCOBACTERIUM AQUAE

Nous ne voudrions pas insister ici sur la question de la thérapeutique de ces adénites cervicales et nous substituer aux cliniciens, seuls juges de la thérapeutique à poursuivre. Pourtant, nous ne pouvons clore cette étude sans insister sur un caractère majeur de *Mycobacterium Aquae*, à savoir l'insensibilité à la thérapeutique par les antibiotiques antituberculeux. Le tableau ci-joint indique la sensibilité aux antibiotiques des différentes souches isolées et qui ont pu être testées (tableau 11).

En réalité, dans ce tableau, nous avons groupé des résultats obtenus par des méthodes un peu différentes; afin de ne pas alourdir le texte, nous avons interprété et classé les sensibilités dans un certain nombre de zones. Comme le montre la lecture du tableau, on note une insensibilité pour la plupart des antibiotiques antituberculeux, en particulier la streptomycine, l'INH, et le PAS. Nous avons noté aussi, dans ce même tableau, les sensibilités de nos autres souches isolées d'adénopathies: *Mycobacterium Kansasi* et *Mycobacterium groupe Avium* à titre de comparaison.

Pour la streptomycine, l'insensibilité ne se montre pas à un degré très élevé, puisque 4 souches seulement sur 13 testées, étaient insensibles à une concentration de 10 γ /ml ou cm².

TABLEAU 11

Antibiotiques	concentration en γ /ml ou γ /cm ²	Aqua I			Kansasii			Avium		
		sou- ches tes tées	sen- si- bles	ré- sis- tan- tes	sou- ches tes- tées	sen- si- bles	résis- tan- tes	sou- ches tes- tées	sen- si- bles	résis- tan- tes
Streptomycine	1	13	2	11	2		2	3		3
	5	13	8	5		1	1	3		3
	10	13	9	4	2	1	1	3		3
	50	13	13		2	1	1	3	3	
PAS	0,1	13		13	2		2	3		3
	0,5	13		13	2		2	3		3
	1	13	1	12	2		2	3		3
	5	13	3	10	2		2	3		3
INH	0,1	13		13	2		2	3		3
	0,2	13		13	2		2	3		3
	0,5	13		13	2		2	3		3
	1	13		13	2		2	3		3
Viocine	10	13	4	9	2		2	2		2
	20	13	7	6	2		2	2		2
	30	13	10	3	2		2	2		2
	40	13	11	2	2	1	1	2	1	1
Cyclosérine	10	13	3	10	2	1	1	2	1	1
	20	13	12	1	2	1	1	2	1	1
	30	13	13		2	1	1	2	1	1
	40	13	13		2	2		2	2	
Trécator	2	12		12	2		2	2		2
	4	12	3	9	2		2	2		2
	8	12	6	6	2		2	2		2
	16	12	8	4	2		2	2		2
Kanamycine	4	13	4	9	2		2	2		2
	8	12	4	8	2	1	1	2	1	1
	16	12	8	4	2	2		2	1	1
	32	12	10	2	2	2		2	1	1
Capréomycine	0,1	6		6	1		1	2		2
	1	6	2	4	1		1	2		2
	5	6	5	1	1	1		2	2	
	10	6	5	1	1	1		2	2	
	20	5	5		1	1		2	2	

En ce qui concerne le PAS, par contre, si nous avons noté de légères discordances, 10 souches sur 13 étaient absolument insensibles à une concentration de 5 γ par ml ou cm².

En ce qui concerne l'INH ou l'hydrazide de l'acide isonicotinique, aucune discussion n'était possible. Toutes les souches examinées se sont montrées nettement insensibles à la concentration la plus élevée de 1 γ /ml ou cm².

A la viocine, au tréacator, à la kanamycine, à la capréomycine, l'insensibilité manifestée a été, dans l'ensemble, plus partielle, en ce sens que l'augmentation de concentration est allée de pair avec une diminution du nombre des souches insensibles.

En ce qui concerne enfin la cyclosérine, on note une sensibilité de pratiquement toutes les souches à 20 γ /ml ou cm².

Ces différentes notions expliquent que le traitement antibiotique appliqué par voie générale ne puisse donner, dans les meilleurs cas, de concentrations suffisantes pour exercer une activité bactéricide. Il faut tenir compte aussi du fait que peu d'antibiotiques antituberculeux pénètrent à l'intérieur du tissu lymphoïde; ce qui est vrai pour les mycobactéries non tuberculeuses l'est du reste pour le bacille tuberculeux, quelle que soit l'espèce en cause. On sait les difficultés que l'on a à traiter de telles adénopathies par antibiothérapie générale. Seuls les antibiotiques administrés par voie locale ont dans ce dernier cas une influence certaine. C'est pourquoi très souvent les adénites à *Mycobacterium Aquae* de l'enfant sont traitées avant que le diagnostic ne soit établi, par des injections locales d'INH. Le germe échappant à l'activité bactériostatique de cet antibiotique, on conçoit l'échec du traitement, la suppuration continuant, s'étendant même sans que les phénomènes inflammatoires prennent fin. J. Viallier et Ch. Ollagnier ont insisté sur les bons effets

de la rifamycine injectée localement lors d'adénopathies tuberculeuses. Il semble que la rifamycine injectée à fortes concentrations à l'intérieur d'adénites à *Mycobacterium Aquae* exerce une influence favorable sur l'évolution. On ne peut mettre en cause, pour expliquer ce fait, une activité bactériostatique; mais les concentrations utilisées - étant très élevées, il s'agit peut-être d'une activité bactéricide comme pour le bacille tuberculeux; quoi qu'il en soit, J. Viallier, Mme Lahnèche et Melle R. Lanéry, recherchant l'activité bactériostatique de la rifamycine sur des souches de *Mycobacterium Aquae* isolées de pus ganglionnaires, ont trouvé l'absence d'activité pour des concentrations très élevées de produit, comme le montre le tableau ci-dessous.

Souches	On indique par les signes + ou 0 la pousse ou l'absence de pousse aux concentrations indiquées.					
	1	5	10	20	50	
Se...	+	+	+	0	0	
Gi...	+	+	+	0	0	
Bo...	+	+	0	0	0	
Du	+	+	+	+	0	

Activité bactériostatique de la rifamycine
concentration en γ /ml

Parallèlement, ils ont recherché une activité bactéricide sur 2 souches isolées du même malade. A la concentration la plus élevée qu'ils aient utilisée, soit 10.000 γ /cc et pour le temps de contact le plus long, soit 48 heures, ils n'ont pas mis en évidence une activité bactéricide valable sur le germe étudié.

Dans beaucoup de cas, il semble que la seule thérapeutique valable soit une thérapeutique chirurgicale. L'exérèse a néanmoins un certain nombre de contre-indications tenant au jeune âge du malade, à l'étendue des lésions, au mauvais état des téguments, et ceci d'autant plus que l'on sait pratiquement l'absence d'activité antibiotique.

C O N C L U S I O N S

- 1°/ Le bacille tuberculeux, *Mycobacterium Tuberculosis* (bacille humain), ou *Mycobacterium Bovis* (bacille bovin) ne résume pas toutes les étiologies des mycobacterioses ganglionnaires. D'autres mycobactéries peuvent réaliser, chez l'enfant surtout, et plus rarement chez l'adulte, des adénites cervicales dont l'évolution simule une affection tuberculeuse. Parmi ces germes, le plus fréquemment rencontré appartient à l'espèce *Mycobacterium Aquae*, mais *Mycobacterium Kansasii* et *Mycobacterium Avium* peuvent également présenter la même aptitude pathogène.
- 2°/ L'évolution clinique n'apporte aucun signe permettant le diagnostic. Seule peut-être l'insensibilité (en réalité parfois partielle et dissociée) à un grand nombre d'antibiotiques antituberculeux, permet l'orientation.
- 3°/ Un examen bactériologique, avec culture du pus de ponction puis identification par des tests biochimiques et biologiques précis (en particulier l'inoculation à l'animal), permet de rectifier le diagnostic étiologique et de distinguer l'agent pathogène d'autres mycobactéries saprophytes.
- 4°/ Ces mycobactéries s'implantent en général sur un organisme dépourvu d'allergie tuberculinique, quelle que soit son origine. Durant l'installation de l'adénopathie, apparaît une allergie tuberculinique qui diminue, semble-t-il, ensuite d'intensité, et qui peut ultérieurement disparaître totalement. Ces germes secrètent, en effet, des sensitines analogues à la tuberculine. L'existence

d'une communauté antigénique entre les différentes mycobactéries est bien connue. C'est ce qui explique les fausses allergies tuberculiniques, responsables d'un certain nombre de mécomptes en pratique pédiatrique.

5°/ Le mode de contamination reste inconnu. Répandus dans la nature, ces germes peuvent se rencontrer chez l'animal. Mais existe-t-il une transmission de l'animal porteur à l'homme?

VU, le DOYEN

J.F. CIER

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. MONNET

VU et permis d'imprimer

LYON, le 24 Novembre 1966

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université .

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E *

- 1 - ANDREJEW A., KWICK S. et GERNEZ RIEUX C. - Différents types d'activité catalasique chez les mycobactéries. Annales de l'Institut Pasteur 1964-107-503
- 2 - ANDREJEW A. et TACQUET A. - Différents types d'activité lipasique chez les mycobactéries. Annales de l'Institut Pasteur 1965-108-652.
- 3 - BELL J.C. and RIEMENSNIDER D.K. - Studies of non tuberculous acid fast bacilli recovered from human sources (bacilles paratuberculeux d'origine humaine) Americ. Rev. of Tuberc. and pulm. diseases. 1957-76-683.
- 4 - BLACK B.G. and CHAPMAN J.S. - Cervical adenitis in children due to human and unclassified mycobacteria (adénopathies cervicales d'étiologie mycobactérienne chez l'enfant). Pediatrics 1964-33-887.
- 5 - BONICKE R. - L'identification des mycobactéries à l'aide des méthodes biochimiques. Bull. Un. Inter. Tub. 1962-32-13.
- 6 - BOISVERT H. - L'identification des mycobactéries par la recherche de l'acide nicotinique. Ann. Inst. Pasteur 1960-99-600.
- 7 - BOISVERT H. - L'identification des mycobactéries par l'épreuve de réduction des nitrates. Ann. Inst. Pasteur 1961-100-352.
- 8 - BROWN C.D. and CLARK M.E. - Study of unclassified acid fast bacilli and strains of mycobacterium tuberculosis by inoculation of the cysterna magna of guinea-pigs (étude des bacilles acido-résistants non classés et de centaines d'espèces de mycobactéries tuberculeuses par inoculation de la grande citerne des cobayes. J.Bacterio (U.S.A.) 1962-83-688.
- 9 - CAILLERE F - Contribution à l'étude des mycobactéries atypiques. Thèse Vétérinaire Lyon 1964.

* Nous indiquons trois nombres pour chaque référence, correspondant: à l'année, au tome ou au numéro de l'article et enfin à la première page de texte.

- 10 - CORDIER M.T. - Contribution à l'étude des mycobactéries atypiques chez l'homme et l'animal. Thèse Pharmacie Lyon 1964.
- 11 - CORPE R.F. and STERGUS I - Is the histopathology of non photochromogenic mycobacterial infection distinguishable from that caused by mycobacterium tuberculosis? (les lésions histopathologiques provoquées par les mycobactéries non photochromogènes peuvent-elles être distinguées des lésions tuberculeuses?) Am. Rev. Resp. Diseases 1963-87-289
- 12 - DAVIS S.D. and COMSTOCK G.W. - Mycobacterial cervical adenitis in children .(adénites cervicales à mycobacteries chez l'enfant). J. Pediat. 1961-58-7
- 13 - DEVULDER B. - Les infections humaines à mycobactéries dites atypiques. Thèse Médecine Lille 1962.
- 14 - ENGBAEK H.C. - Lymph gland processes caused by atypical mycobacteria and mycobacterium avium (les atteintes des ganglions lymphatiques dues aux mycobactéries atypiques et à Mycobacterium Avium). Acta Tuberc. Scand. 1964-44-108.
- 15 - FREYCON F. - Les infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant. Pédiatrie 1962-174-457.
- 16 - GERBEAUX J. - Traitement des formes purement biologiques de la tuberculose initiale. Sem. Hôp. Paris 1965-41-659.
- 17 - GERNEZ RIEUX C., TACQUET A. et MAQUET V. - Etude du pouvoir pathogène pour l'animal des mycobactéries atypiques. Influence du virus grippal et du quartz sur l'infection expérimentale. Ann. Inst. Pasteur Lille 1958-1959 Vol. X. 9.
- 18 - GODWIN M.C. - Infection of knee joint by Mycobacterium Kansalii. (Infection de l'articulation du genou par Mycobacterium Kansalii). J.A.M.A. 1965-194-88.
- 19 - GREBUS C. et Melle CREMIEUX A. - L'identification des mycobactéries, ses difficultés, son intérêt. Marseille Médical 1964-101-875.
- 20 - HAUDUROY P. et MUFTIC M. - Activité formidasique et pathogénicité des Amycobactéries. C.R. Acad. Sci. (Paris) 1963-257-1418.
- 21 - HAUDUROY P. - A propos des Mycobactéries dites atypiques. Bull. Acad. nationale Médecine 1963-147-105.

- 22 - HAUDUROY P. , HOVANESSIAN A. et ROUSSIANOS D. - Etude de quelques caractères des variétés scotochromogènes de Mycob. Kansasii et en particulier de leur pouvoir pathogène pour le hamster. Ann. Institut Pasteur 1965-109-138.
- 23 - HAUDUROY P., HOVANESSIAN A. et ROUSSIANOS D. - Instabilité de la chromogénéité des souches de Mycobacterium Kansasii. Ann. Institut Pasteur 1965-109-142.
- 24 - HAUDUROY P. et BEL F. - Etude des propriétés amidasiques des souches de mycobactéries isolées chez l'homme d'adénites non tuberculeuses. Ann. Inst. Pasteur 1966-110-99.
- 25 - HAUDUROY P., BEL F. et HOVANESSIAN A. - Techniques permettant de faire un diagnostic précis de Mycobacterium Kansasii. Ann. Inst. Pasteur 1966-110-103.
- 26 - HAUDUROY P., HOVANESSIAN A. et BEL F. - Agglutinabilité par un sérum spécifique de mycobactéries isolées d'adénites non tuberculeuses. Ann. Inst. Pasteur 1966-110-103.
- 27 - HELLESTRONS S., ERICSSON M. et LAGERERANTZ R. - Différents types d'infections de piscine dues à des mycobactéries. Acta dermato. Vénérolog. (Suède) 1956-36-249.
- 28 - HSU K.H.K. - Non tuberculosis mycobacterial infections in children, a preliminary clinical and epidemiologic study (étude clinique et épidémiologique des infections à mycobactéries non tuberculeuses chez l'enfant). J. Ped. 1962-60-705.
- 29 - JONES P.G. et CAMPBELL P.E. - Lymphadénites tuberculeuses de l'enfance. L'importance des mycobactéries anonymes. Brit. J. Surg. 1962-50-302.
- 30 - KAPLAN A.S. - Les adénites à bacilles paratuberculeux. Entretiens de Bichat. Spécialités 1961-255.
- 31 - KAPLAN M. et GRUMBACH R. - Adénites cervico-faciales à bacilles paratuberculeux chez l'enfant. Semaine des Hôpitaux - Annales de Pédiatrie 1963 Janvier.
- 32 - KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWOLSKI B. - Adénites cervicales à bacilles paratuberculeux (bacilles acido-alcool-résistants chromogènes) chez l'enfant. Presse médicale 1958-66-1905.
- 33 - KAPLAN M., GRUMBACH R. et DOBROWOLSKI B. - Adénites cervico-faciales à bacilles paratuberculeux. X° Congrès International de Pédiatrie. Lisbonne 1962.

- 34 - KENDIG E.L. - Unclassified mycobacteria in children.
Correlation of skin tests and gastric cultures.
(Les mycobactéries "non classées" chez l'enfant.
Tests cutanés et culture du liquide gastrique).
Amer. J. Dis. Child. 1961-101-749.
- 35 - KONNO K., KURZMANN R. et BIRD K.T. - Le métabolisme de
l'acide nicotinique chez les mycobactéries. Mé-
thodes permettant de différencier les bacilles
tuberculeux d'origine humaine des autres mycobac-
téries. Am. Rev. Tub. pulm. Diseases 1957-75-529.
- 36 - LACASSIE F. - Les adénites à bacilles paratuberculeux chez
l'enfant. Thèse Médecine Paris 1959.
- 37 - LEON J., HUMPREYAND H. I. and DAVIS M.A. - The pathogeni-
city of photochromogenic mycobacteria for dogs
(activité des mycobactéries photochromogènes
pour le chien). Amer. Rev. Resp. Dis. 1964-90-809
- 38 - LINEL F. et NORDEN F. - Un nouveau bacille acido-résis-
tant existant dans les piscines et produisant des
lésions cutanées chez l'homme. Acta tuberc. Scand
Supp. 1954-33-84.
- 39 - LE LIRZIN GUILLOT M. - Etude bactériologique et clinique
de 47 cas d'adénites cervicales à mycobactéries
chez l'enfant. Thèse Médecine Paris 1964.
- 40 - MABERRY J. M., MULLINS J.F. et Coll. - Cutaneous infection
due to mycobacterium Kansasii (infection cutanée
due à Mycobacterium Kansasii). J.A.M.A. 1965-194-
1135.
- 41 - MARSDEN H.B. et HYDE W.A. - Anonymous mycobacteria in
cervical adenitis (mycobactéries anonymes et
adénites cervicales). Lancet 1962-249-250.
- 42 - MARTINET J.P. - Contribution à l'étude de l'activité pa-
thogène des mycobactéries chez la souris. Thèse
Médecine Lyon 1963.
- 43 - MEISSNER G. - Recherche sur les mycobactéries atypiques:
deux recherches expérimentales comparatives sur
l'animal en vue de l'étude de leur pouvoir patho-
gène et de leur virulence. Beit. Krin. Tuberk.
Dtsch. 1959-121-365.
- 44 - NOUFFLARD H., BRISSAUD H.E. et LACASSIE F. - Adénites de
l'enfant à bacilles paratuberculeux chromogènes
atypiques. Arch. Français. de Pédiatrie 1959-161.
- 45 - NOUFFLARD J., COSTIL L., BRISSAUD H.E., GERBEAUX J. et
ROUCHON M. - Adénites cervico faciales de l'en-
fant à bacilles paratuberculeux (chromogènes
atypiques). Revue franc. tuberculose 1961-25-620.

- 46 - OSTAY V.P., KUBIN M. and KAUML J. - Atypische photochromogene Mycobakterien als Ursache von Lungenerkrankungen (Mycobactéries photochromogènes atypiques cause d'affection pulmonaire). Revue Suisse de la Tuberculose 1959-16-87.
- 47 - PATTYN S.R. et BOVEROULLE M.T. - La réaction de réduction des nitrates chez les Mycobactéries. Acta Clin. Belg. 1963-18-235.
- 48 - PATTYN S.R., BOVEROULLE M.T., VAN HENLE R. - Une mycobactérie scotochromogène cause d'un abcès cutané. Maandschr Kindergene eskde Nederl. 1963-31-113.
- 49 - PRISSICK F. H. et MASSON A.M. - Une mycobactérie à pigment jaune provenant de cas de lymphadénites cervicales. Canad. J. Microb. 1957-3-91.
- 50 - REIKES H. and WASHINGTON W.- Comparative pathology of lesions produced by atypical mycobacteria (anatomie pathologique comparée des lésions produites par les mycobactéries atypiques). Amer. J. Clin. Pathol. 1962-38-244.
- 51 - REINHOLD L. - Vorkommen von atypischen Mycobakterien in Klinischen Untersuchungsmaterial. (Fréquence des mycobactéries atypiques au cours des recherches dans les produits pathologiques) Z B L Arbeits Med. 1963-188-365.
- 52 - RUBIN M., KRUMML J. and JELINEK J. - Experimental generalized granulomatitis in guinea-pigs produced by big doses of photochromogenic strain of mycobacteria. (Granulomatose expérimentale généralisée du cobaye produite par de fortes doses d'une souche photochromogène de mycobactéries). Amer. Rev. Resp. Dis. 1962-85902.
- 53 - SATO K. and SATAKE O. - Studies on catalase activity of acid fast bacilli especially of atypical acid fast bacilli (étude de l'activité catalasique des bacilles acido-résistants, et en particulier des bacilles atypiques). Kekkaku 1961-36-785.
- 54 - SCHAEFER W.B. and DAVIS C.L. - A bacteriologic and histopathologic study of skin granuloma due to mycobacterium balnei (étude bactériologique et histopathologique d'un granulome cutané dû à Mycobacterium Balnei). Amer. Rev. Tub. Pulm. Dis. 1961-84-837.
- 55 - SIMON Cl. - Infections par mycobactéries atypiques. Pédiatrie 1966-21-I-33.

- 56 - SIMON C. und ROHWEDDER H.J.- Chromogène Mycobakterien als Erreger von Lymphadenitis colli (mycobactéries chromogènes agents pathogènes de lymphadénites cervicales). Ann. Paediat. 1960-194-280.
- 57 - TACQUET A., GERNEZ RIEUX C. et GANDIER B. - L'hydrolyse de l'urée par les mycobactéries. Ann. Institut Pasteur 1954-87-335.
- 58 - TACQUET A., TISON F. et MACQUET V. - Techniques récentes d'identification des mycobactéries. Annales Inst. Pasteur (Lille) 1958-1959 vol X - 223.
- 59 - TACQUET A. et TISON F. - Etude technique de deux tests nouveaux d'identification des mycobactéries humaines, bovines et atypiques. Rev. Tub. (Paris) 1960-24-713.
- 60 - TACQUET A., COLLET A., MACQUET V., MARTIN J.C., GERNEZ RIEUX C. et POLLICARD A. - Etude expérimentale de l'influence de l'empoussiérage du poumon sur son infection par les mycobactéries atypiques. R.C. Acad. Sci. Franç. 1963-257-3103.
- 61 - TACQUET A., TISON F. et DEVULDER B. - Les variétés scoto-chromogènes de Mycobacterium Kansalii: étude bactériologique et biochimique. Ann. Inst. Pasteur 1965-108-514.
- 62 - TACQUET A., TISON F., DEVULDER B. et ROOS R. - Etude in vitro de la sensibilité de Mycobacterium Kansalii à la 4-4' di iso-amyl-oxythiocarbaniline. Ann. Inst. Pasteur 1966-110-436.
- 63 - TACQUET A., TISON F., ROOS P. et DEVULDER B. - Test qualitatif simple d'étude de l'activité lipasique des mycobactéries. Ann. Inst. Pasteur 1966-110-784.
- 64 - TACQUET A., TISON F., POLSPOEL B., ROOS P. et DEVULDER B.- Etude de la β D Galactosidase des mycobactéries. Ann. Inst. Pasteur 1966-111-86.
- 65 - A., TISON F., POLSPOEL B., ROOS P. et DEVULDER B.- Activité réductrice des mycobactéries sur le nitrite de sodium. Etude de l'influence des milieux de culture. Ann. Inst. Pasteur 1966-111-359.
- 66 - TOTH M. - Über chromogen Mycobakterien: Ausscheidung bei Kinderpatienten (l'élimination de mycobactéries chromogènes chez des enfants malades). Schweriz Z. Tuber. Pneumol. 1961-18-76.

- 67 - TSUKAMURA M. and TSUKAMURA. - Differentiation of Mycobacteries by utilisation of nitrite as sole nitrogen source (identification des mycobactéries par l'utilisation des nitrites comme unique source de azote). J. bact. 1965-89-1142.
68. - USHIBA D., OZAWA., NAKAYAMA S. UJI A. and LYC - Pathogenicity of atypical mycobacteria for guinea-pigs and mice (activité pathogène des mycobactéries atypiques pour le cobaye et la souris) Kekkaku 1961-36-689.
- 69 - VIALLIER J. et AUGAGNEUR J. - Test de la Niacine et identification des mycobactéries. C.R. Soc. Biol. 1959-153-1798.
- 70 - VIALLIER J., et CAYRE R.M. - Action de la Kanamycine in vitro sur les mycobactéries. C.R. Soc. Biol. 1960-145-365.
- 71 - VIALLIER J., CAYRE R.M. et AUGAGNEUR J. - Mise en évidence et identification des mycobactéries dans les produits pathologiques. Ann. Biol. Clin. 1960-18-619
- 72 - VIALLIER J. et LANERY R. - Sur l'activité catalasique des mycobactéries. C.R. Soc. Biol. 1960-154-2307.
- 73 - VIALLIER J. et AUGAGNEUR J. - Test de la Niacine et identification des mycobactéries (valeur de la méthode). Rev. Franç. d'études clin. et biolog. 1961-6-504.
- 74 - VIALLIER J. et AUGAGNEUR J. - Intérêt de la recherche de l'hydrolyse de l'urée dans l'identification des mycobactéries. C.R. Soc. Biol. 1961-155-1300.
- 75 - VIALLIER J. et AUGAGNEUR J. - Renseignements fournis par l'utilisation systématique du test à la niacine dans l'identification des mycobactéries isolées de produits pathologiques. C.R. Soc. Biol. 1961-155-1641.
- 76 - VIALLIER J., CAYRE R.M. et LANERY R. - Activité de la Kanamycine in vitro et in vivo sur les mycobactéries atypiques. C.R. Soc. Biol. 1961-155-794.
- 77 - VIALLIER J., AUGAGNEUR J. et LANERY R. - Valeur du test de la réduction des nitrates pour l'identification des mycobactéries. C.R. Soc. Biol. 1961-155-2380.
- 78 - VIALLIER J. et CAYRE R.M. - Pouvoir allergisant des mycobactéries atypiques: essais chez l'animal. C.R. Soc. Biol. 1962-156-1873.

- 79 - VIALLIER J., CAYRE R.M. et AUGAGNEUR J. - Les mycobactéries pathogènes pour l'homme. Ann. Biol. Clin. 1962-20-3.
- 80 - VIALLIER R.J., OUDAR J., JOUBERT L., FERNEY J., Melle CORDIER M.T. et AUGAGNEUR J. - Etude bactériologique de trois souches de Mycobacterium Aquae isolées de la thélite nodulaire tuberculoïde de la vache laitière. Bull. soc. sci. Vet. et Med. comparée (Lyon) 1963-65-241.
- 81 - VIALLIER J., AUGAGNEUR J. et LANERY J. - Identification biochimique et biologique des souches de mycobactéries tuberculeuses bovines. C.R. Soc. Biol. 1964-158-123.
- 82 - VIALLIER J., LANERY R. et AUGAGNEUR J. - Activité pathogène de Mycobactérium Kansasii pour la souris. C.R. Soc. Biol. Paris 1964-158-783.
- 83 - VIKBERG V.- Pathogenicity of acid fast bacilli from human sources for the guinea-pigs and the mice. (Activité pathogène des bacilles acido-résistants d'origine humaine pour le cobaye et la souris). Ann. Med. Exp. Biol. Ferm. 1962-40-185.
- 84 - VILANOVE B.- Valeur du test à la niacine pour l'identification des mycobactéries. Thèse Médecine Lyon 1961.
- 85 - WAYNE L.G. - Two varieties of Mycobacterium Kansasii with different clinical significance (deux variétés de Mycobacterium Kansasii et leur signification clinique). Amer. Rev. Resp. Dis. 1962-86-651.
- 86 - WAYNE L. G. and DOUBEK J.R. - The role of air in the photochromogenic behavior for Mycobacterium Kansasii (Rôle de l'exposition à l'air dans la photochromogénèse de Mycobacterium Kansasii). Am. J. Clin. Path. 1964-42-431.
- 87 - WEISSFEILER J., KARASSOVA V. et HOLLAND J. - Rapports génétiques entre Mycobacterium Kansasii et le bacille tuberculeux. Acta Microbiol. Hung. 1964-11-1.
- 88 - YOUMANS G.P. and YOUMANS A.S. - J. Infect. Dis. 1964-114-135.
-

TABLE des MATIERES

AVANT PROPOS	page 1
CHAPITRE I : Notions de systématique bactérienne ; le genre Mycobacterium	page 3
CHAPITRE II : Les Mycobactérioses ganglionnaires. Leur aspect et leur évolution clinique	page 13
CHAPITRE III: Anatomie pathologique	page 29
CHAPITRE IV : Diagnostic bactériologique des Mycobactérioses ganglionnaires	page 30
CHAPITRE V : Thérapeutique des adénites à Mycobacterium aquae	page 48
CONCLUSIONS	page 52
BIBLIOGRAPHIE	page 54

